Damascus University
Faculty of Pharmacy

Department of Pharmaceutics&
Pharmaceutical Technology

جامعة دمشق
كلية الصيدلة
قسم الصيدلانيات
والتكنولوجيا الصيدلية

تحضير وتقييم تحرر مضادات الفطور من كريات بكتينات الكالسيوم وتأثيرها في المبيضات البيض (دراسة في الزجاج)

Prepare and Evaluate the Liberation of anti-Mycotics from Calcium Pectin Beads and its Effect on the Candida Albicans (in Vitro study)

بحث علمي أعد لنيل درجة الماجستير في الصيدلة الصناعية

إعداد الصيدلانية : غادة قصيري
دبلوم صيدلة صناعية

إشراف
الأستاذ الدكتور: أنطون اللحام

مشاركة
الأستاذ الدكتور:إميل شاهين

العام الدراسي
٢٠١٠-٢٠١١

الإهداء

غادة قصيري

كلمة شكر

الحمد لله الذي أعانني على إنجاز عملي هذا بتواضع وأناة:

كل الشكر والامتنان للأستاذ الدكتور أنطون اللحام عميد كلية الصيدلة الذي تفضل بالإشراف على الرسالة بكل اهتمام وتوجيه.

وللأستاذ الدكتور إميل شاهين لتفضله بالمشاركة والمتابعة وعلى كل دقيقة منحني إياها من وقته الثمين.

كما أتقدم بالشكر الكبير للجنة الحكم متمثلة بالأستاذ الدكتور عيسى حسن والأستاذ الدكتور محمد معروف الموقرين.

وكل الشكر والاحترام للأستاذ الدكتور جورج اللحام رئيس قسم الصيدلانيات على عطائه المستمر ونصائحه الثمينة.

وأتابع شكري لأسرة كلية الصيدلة متمثلة بالعميد والسادة الوكلاء الأستاذ الدكتور عصام الأغا والأستاذ الدكتور سامر حيدر.

وبطاقة شكر ومحبة لأساتذتي و لأعضاء هيئة المخبريين في قسم الصيدلانيات على ماقدموه من جل المساعدة والعون.

كما أوجه بطاقة عرفان بالجميل لأسرة معمل سيفكو على المساعدة القصوى والاهتمام الذي يقدموه لكل بحث علمي وأخص بالشكر الدكتور طلال العجلاني والدكتور أحمد الدقر، وأتبعها برسالة شكر وحب لجميع الموظفات في قسم المخابر على جعل الساعات الطويلة تمر بسرعة ويسر.

والشكر أيضاً لمخبر الشعلان للتحاليل الطبية على السماح لي بالعمل في مخبرهم وأخص بالشكر السيد حسان كنيفد على العون والمتابعة .

بسم الله الرحمن الرحيم

إلى من رفع أفكاري وأبصاري في الحياة والدّي

إلى نبع الحب والحنان والأمان زوجي

إلى من هم مستقبلي الواعد وغدي المشرق أولادي

إلى الزهور التي تنشر من حولي عبير عابق يدفعني إلى مزيد من العطاء
إخوتي و صديقاتي

القسم النظري

القسم العملي

أولاً – المقدمة :

تتواجد فطور المبيضات البيض في جوف الفم والقناة الهضمية بنسبة هامة عند الأشخاص الطبيعيين ، ومع هذا فإن هذا العامل الممرض الانتهازي يسبب انتان عميق بشكل منتشر في بعض الأحيان.

ويعد داء المبيضات الفموي مشكلة شائعة عند مرضى السرطان الذين يتعرضون للعلاج الكيميائي أو أثناء نقل الأعضاء ،وأيضاً حالة شائعة جداً عند مرضى عوز المناعة (HIV). وعلى الرغم من أن مركبات الايميدازول والتريازول هي أكثر الأدوية فعـّالية في علاج المبيضات البيض فإن العلاج التقليدي بهذه الأدوية يسبب العديد من المشكلات (التأثيرات الجانبية ،نشوء سلالات مقاومة) وكذلك لوحظ ضعف في العلاقة بين الاختبارات في الزجاج والنتائج السريرية ، لأن التحسس الفطري لهذه الأدوية في الأوساط الزرعية قد لايكون دقيق في كثير من الأحيان و عملياً يوجد تحرر فوري للمضاد الفطري من الأقراص التحسسية بشكل لايتفق مع ما يحدث في العضوية ،لذلك فإن تطوير جهاز تحرر دوائي مثالي يحرر المادة الفعالة في نقطة زمنية محددة بدقة وفي الموقع المناسب يعد الخط الأول لحل هذه المشكلةو قداستخدم لهذه الغاية الكثير من البلمرات خاصة بلمرات الامتزاز الحيوي ، وعديدات السكاريد، حيث أنها بلمرات من سكاكر أحادية قابلة للتقويض الحيوي ،غير سامة ومحبة للماء.

وقد أجريت هذه الدراسة لتقيم أهمية استعمال البكتين(كعديد سكاريد) مع أنماط مختلفة من البوليمرات وبتراكيز مختلفة ،لتكون قادرة على تحرير الدواء بالمعدل الملائم ،لذا يهدف البحث إلى :

١–إيجاد صيغة دوائية مناسبة لتحضير كريات بكتينات الكالسيوم التي تحمل مضاداً فطرياً.

٢– مقارنة هذه الكريات مع الأقراص التحسسية في المزارع الفطرية .

٣– دراسة تحرر المضاد الفطري من هذه الكريات في أوساط مختلفة من ال pH .

٤– إمكانية إدخالها في الأشكال الصيدلانية المختلفة .

وقد استعمل البكتين في تحضير كريات بكتينات الكالسيوم حسب نموذج قشرة البيض، وحـُملت هذه الكريات بالكيتوكونازول وأخرى بالنستاتين وشـُبكت بالايدراجيت RL,RS والHPMC والPEI ،لزيادة قدرتها على الاحتفاظ بالمضاد الفطري في أوساط مختلفة من الباهاء وتطبيقها فيما بعد على المزارع الفطرية ومقارنتها مع الأقراص التحسسية التي تحمل المضاد الفطري نفسه وبالمقدار ذاته.

ثانياً :الأدوية مطوّلة التأثير:

إن تطويرأنظمة تحرر دواء خاصة بوجود عوالى كثيرة، يستدعي ارتفاعاً في كلفة هذه الأنماط الدوائية مروراً إلى المكتشفات الدولية لمواد بلمرية جديدة ملائمة لإطالة تحرر الدواء ولتحسين الفعالية العلاجية وعتبة الأمان للدواء في هذه الأنظمة. وقد تمّ تحضير أشكال ذات تحرر مطوّل بتلبيس الأقراص، وضبط معدل انحلالها أو تغليفها مجهرياً،

تعمل أدوية الراتنجيات المبادلة للأيونات إلى الحصول على تحرر مطول للدواء عن طريق امتزاز الأدوية القلوية مثل القلويدات ضمن راتنج مبادلات الأيونات الشرجبية قوية الحمض،أو امتزاز الأدوية الحمضية مثل الباربيتورات ضمن راتنج مبادلات الايونات الشرسبية ذات مجموعات أمينية ، ووضعهم ضمن جرعة أدت إلى تحرر مديد ٨-١٢ ساعة من هذا المعقد ضمن القناة الهضمية مع نقصان سمية الدواء بإبطاء معدل امتصاص الدواء، بالإضافة إلى تحسين الطعم وتوافر هذا الدواء في شكل سائل وصلب.

كما عمل الشكل المطول على زيادة الثبات بحماية الدواء من الحلمهة أو التأثيرات المقوضة الأخرى للقناة الهضمية مع الحفاظ على الفعالية والأمان ونقاوة المكونات الفعالة.

وتوصّل العلماء إلى تحرر مضبوط للمواد الفعالة في الشكل الفموي مع البولي ميتاأكريلات بطرق مختلفة مثل إحاطة الدواء مع بلمرات قابلة للنفوذ حيادية مرتبطة مع مذيب شرسبي أدى إلى ضبط تحرر الدواء بالزمن مع الحفاظ على الخصائص الفيزيوكيميائية للدواء.(26)

٢-١ محاسن ومساوئ الأدوية مطولة التأثير:

أ- المحاسن:(٤٧)

١- مطاوعة المريض: patient compliance

حيث تتأثر مطاوعة المريض بمجموعة من العوامل المختلفة:

١- إدراك المريض للحالة المرضية.

٢- ثقة المريض بالعلاج.

٣- الحاجة للالتزام ببرنامج علاجي محدد.

٤- تعقد الأنظمة العلاجية.

٥- كلفة العلاج.

٦- كثرة التأثيرات الجانبية الموضعية والجهازية.

وهذا كله يتم التغلب عليه بتحضير الأشكال المطولة التأثير.

٢- إنقاص تموج تركيز الدواء في البلازما: Reduced 'see- saw' fluctuation

غالباً ما تعطي الأشكال التقليدية للدواء ما عدا التسريب الوريدي نمط تركيز متموج في الجهاز الدوراني والأنسجة، وتزداد معظم هذه التموجات خاصة في الأدوية ذات العمر النصفي الحيوي أقل من ٤ ساعات، وهذا ما نسميه بنمط أسنان المنشار (الذروة -الوادي) ونتغلب على هذه التموجات بنمط تحرر مطول يحافظ على التركيز الدوائي بشكل أكثر ثباتاً في الدوران والنسج المستهدفة.

٣- إنقاص الجرعة الكلية: Reduced total dose

أن الشكل المطو ّل التأثير يستعمل مقداراً أقل من الدواء لعلاج الحالة المرضية بالمقارنة مع الشكل التقليدي مع إنقاص التأثيرات الجانبية والجهازية وتوافرية حيوية أكبر للدواء.

4-تحسين فعالية العلاج: Improved efficiency in treatment

وتعني الاقتصاد بالدواء من أجل الحصول على أفضل مفعول.(٤٧)

ب- المساوئ:

١-إغراق الجرعة Dose-dumping

حدث هذه الظاهرة في الأشكال مطو ّلة التأثير لأنّها تحرر كميات من الدواء كبيرة نسبياً وبسرعة كافية لتعطي تأثيرات سامة قوية في حالة الأدوية القوية التأثير، والتي لها نافذة علاجية ضعيفة مثل الفينوباربيتال.

2-اختيار الجرعة في الوحدة محدود:

Limited choise of selecting desired dose in the unit

يفالأشكال التقليدية من السهل تقسيم الشكل الجرعي على حين في حالة الشكل المطو ّل التأثير يحدث فقدان في الجرعة إذا تكّسر الشكل.

٣-ضعف العلاقة بين الزجاج والعضوية: Poor In Vitro-In Vivo correlation

يتناقص معدّل تحرر الدواء في النمط المطو ّل بشكل متعمد للحصول على تحرر واسع على مساحة كبيرة من القناة الهضمية، وهذا ما يشكّل نافذة الامتصاص، وقد يعطي هذا نتائج غير مرضية في العضوية على الرغم من تحرر الدواء المثالي في الزجاج.

٤-اختلاف المرضى:Patient variation

تختلف الفترة الزمنية لامتصاص الدواء بين الأشخاص، حيث أن ّ التطبيق المرافق لأدوية أخرى ووجود أو غياب الطعام، زمن المكوث في القناة الهضمية، مختلف عند المرضى، وهذا يعطي اختلافاً في الاستجابة السريرية.(٤٧)

٢-٢معايير انتخاب الدواء ضمن الشكل مطو ّل التأثير:

١- العمر النصفي للدواء:Biological half-life

العمر النصفي للدواء هو مؤشر على زمن مكوث الدواء في الجسم، فإذا كان الدواء ذا عمر نصفي قصير (أقل من ساعتين) مثل المدرات الديازية ،فيكون وضعه في جهاز تحر ّر مطو ّل التأثيرغير مرغوب به لأنها تتطلب جرعة دوائية إفراديةكبيرة نسبياً وكذلك الأدوية ذات العمر النصفي الطويل نسبياً (أكثر من ٨ ساعات)كذلك غير مرغوب بها لأن تأثيرها مديد مثل الديجوكسين .

٢- المؤشر العلاجي:High therapeutic index

الأدوية ذات المؤشر العلاجي الضعيف غير ملائمة للأشكال المديدة أو مطو ّلة التحرر فإذا فشل الجهاز في الجسم عندئذ يحدث إغراق للجرعة وتحدث وفيات كما في الديجوكسين.

٣- الجرعة الصغيرة:Small dose

يجب أن تكون الجرعة المعطاة صغيرة بحيث يمكن وضعها في أشكال مطوّلة بدون صعوبات.

٤-خصائص الانحلال والامتصاص للدواء:Absorption and solubility characteristics

في حالة الأدوية التي انحلالها بالماء ضعيف تكون ذات معدل انحلال محدود، وبالتالي وضعها في أشكال مطوّلة التأثير غير ملائم لأنّه قد ينقص من فعالية الامتصاص الكلية.

٥- نافذة الامتصاص:Desirable absorption window

بعض الأدوية المطبقة فموياً والتي تمتص من جزء فقط من القناة الهضمية هذا الجزء يعبر عنه بالنافذة الامتصاصية ،هذه الأدوية مثل الفوراسيل والمدرات الديازية، فيكون غالباً الشكل المطوّل غير ملائم لها.

٦- التصفية الكبدية:First pass clearance

إذا كان الدواء ذاقلابت كبدي أو مرور أول شديد فهذا يعيق وضعه في الشكل المطوّل لأنّ تحرر الدواء بالتراكيز المرغوبة يكون صعب التحقيق.

٢-٣تصميم الأشكال مطوّلة التأثير الفموية:(٢٦) (٢٩)

إنّ الطريق الفموي هو الأكثر تفضيلاً ويعزى إلى مرونة الشكل الجرعي، ومطاوعة المريض، ولكن يجب الأخذ بعين الاعتبار أنّ هذا الشكل سيواجه pH مختلفة عند عبوره، وحركية الجهاز الهضمي والإنزيمات الهضمية.

إنّ تحرر معظم الدواء يعتمد على الانحلالية والانتشار والمشاركة بين الآليتين لتوليد تحرر بطيء للدواء إلى الوسط الهضمي. ونظرياًفإنّ نظامتحرر الدواء المطوّل يقوم بتحرير الدواء من الرتبة صفر والذي يعطي تركيزاً للدواء في الدم مشابهاً للتركيز الذي يعطيه التسريب الوريدي بمعدل ثابت.(الأشكال ١،٢،٣،)

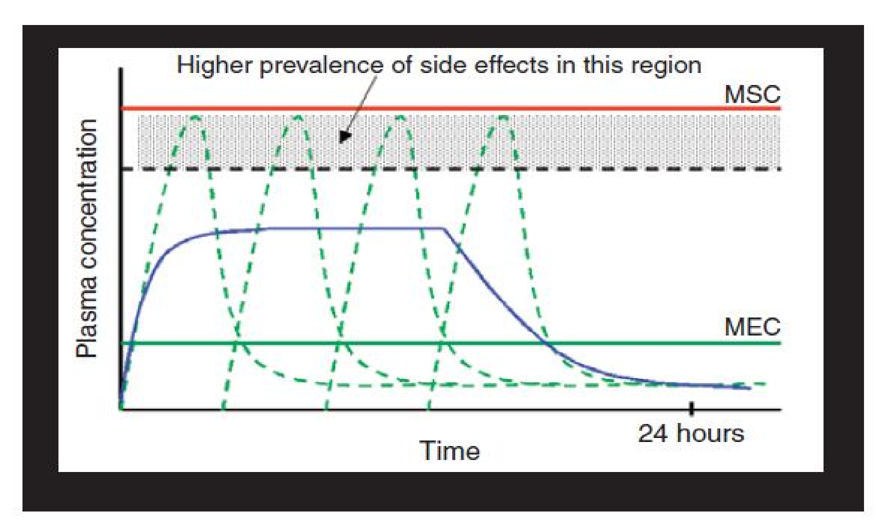
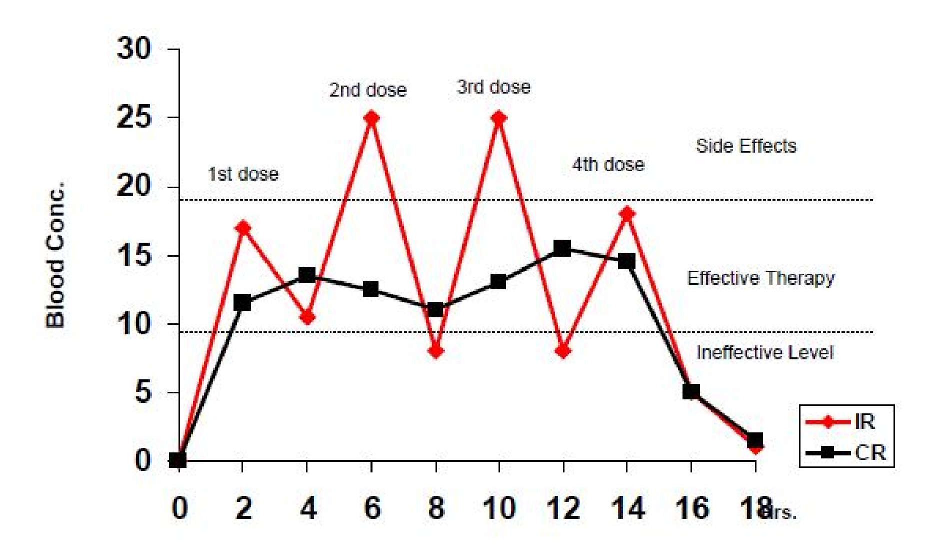
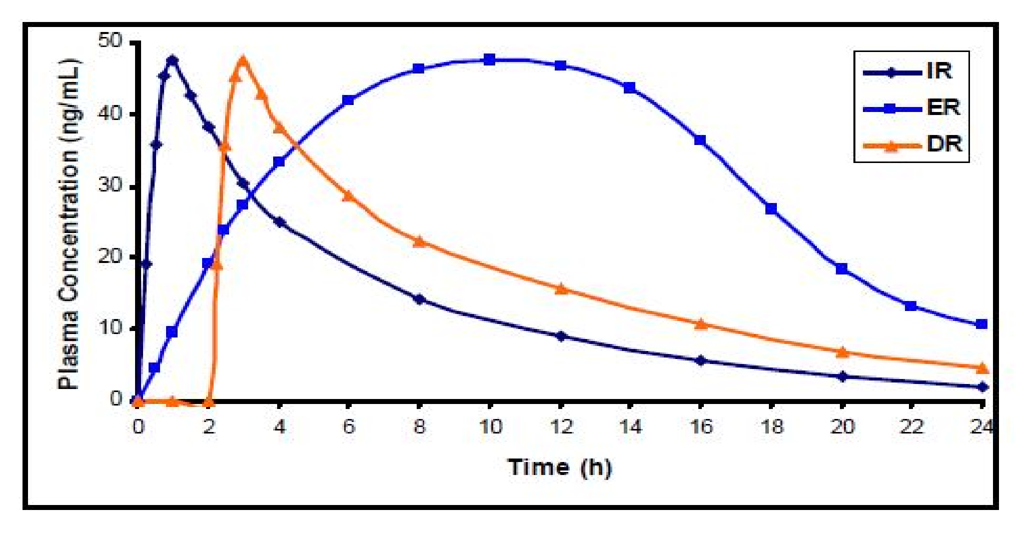


Figure 1. Plasma drug concentration profiles for conventional tablet or capsule formulation (– –) and a zero-order controlled-release formulation (____). MEC = Minimum Effective Concentration; MSC = Maximum Safe Concentration.

الشكل(١):مقارنة بين تركيز الدواء في البلازما مع الزمن في شكل مضبوط التحرر وبين تركيزه في الشكل التقليدي(١٠٨).



الشكل(٢): مقارنة تركيز الدواء في الدم في كلا النمطين من التحرر الآني والتحرر المضبوط.(١٠٨)



الشكل(٣): تحرر الدواء من مختلف الأنماط الآني والمديد والمؤجل بدلالة الزمن.(١٠٨)

١-نظام تحرر الدواء من الأشكال الفموية مطولة التأثير بالانحلال:

- انحلال المادة الصلبة في محل.
- نقل الكتلة من الصلب إلى السائل.

-الخطوة المحددة للمعدل هي الانتشار من الصلب إلى السائل.

و هناك عدة نظريات لشرح الانحلال:

أ- نظرية طبقة الانتشار.

ب- نظرية تجدد السطح.

ج- الانحلال المحدود.

نمط المطرس Matrix type

-يسمى أيضاً نظام الانحلال المضبوط الوحيد

-ويتمّ الانحلال المضبوط عن طريق:

أ - تغيير مسامية القرص.

ب- إنقاص قابليته للرطوبة.

ج- الانحلال بمعدل أبطأ.

-يتحرر الدواء

-يتحدد تحرر الدواء بمعدل انحلال البلمر.

نمط التغليف Encapsulation

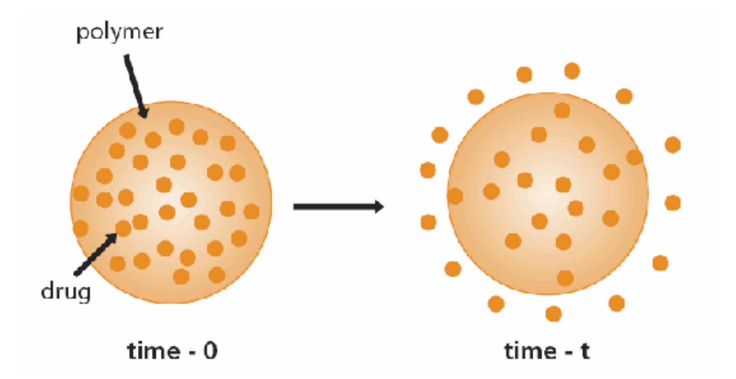
يسمى بجهاز الانحلال المضبوط، ويعتمد معدل انحلال الغلاف على ثباتية وسماكة التغليف، ووظيفته ستر اللون والرائحة والطعم وا إنقاص التخريش الهضمي.(١٠٤)

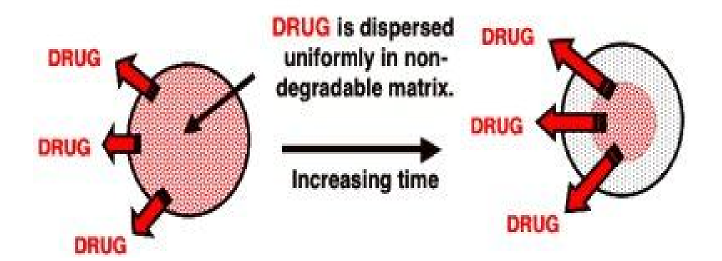
٢-نظام تحرر الدواء من الأشكال الفموية المطولة التأثير بالانتشار:

هو عملية عظمى للامتصاص، لا تحتاج إلى طاقة، تنتشر جزيئات الدواء من منطقة التركيز الأعلى إلى الأدنى حتى نحصل على التوازن، ويكون متناسباً بشكل مباشر مع فرق التركيز عبر الغشاء.

-نمط المطرس

- المطرس الصلب: باستعمال مواد بلاستيكية غير منحلة مثل PVP والأحماض الدسمة.
- المطرس القابل للانتباج: ويسمى أيضاً الهلام المائي، وهو شائع للحفاظ على تحرر الأدوية المنحلة بالماء بشكل جيد ومن المواد المستعملة صموغ كارهة للماء، مثل صمغ الغوار، الكثيراء، HPMC نصف الصمغي، CMC، صمغ الكزانتان، والبولي اكرلاميد الصنعي.كما في الشكل (٤)



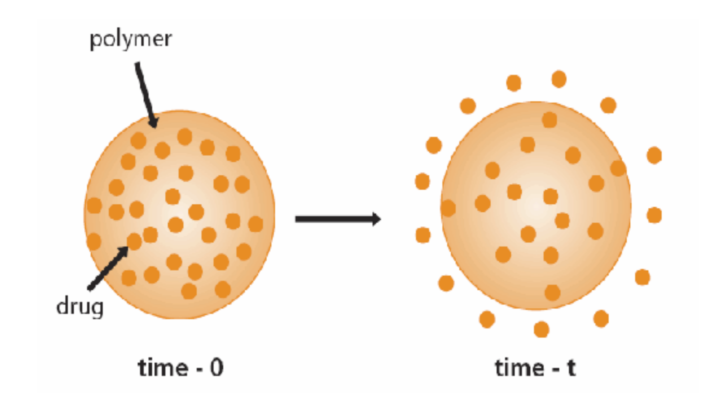


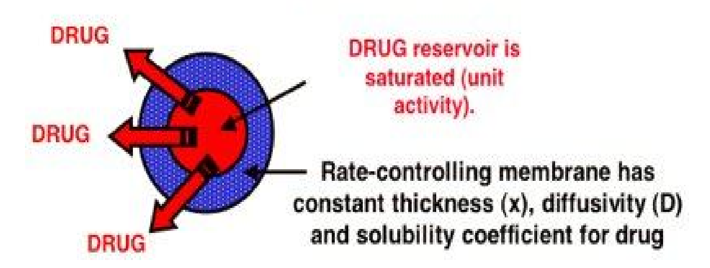
الشكل (٤):نمط المطرس الذي يحرر الدواء بالانتشار

– نمط الخازن أو المستودع

يسمى أيضاً جهاز المطرس ذو الصفائح، حيث يحتوي هذا الجهاز الأجوف على نواة داخلية محاطة بغشاء غير منحل بالماء، ويمكن تطبيق البلمر بالتغليف أو التغليف المجهري، وتكون آلية ضبط السرعة بتجزئ الغشاء مع تحرر لاحق عبر السائل المحيط بالانتشار. ويستخدم فيه HPC، الايثيل سلولوز، بولي فينيل استيات كما في الشكل (٥)

Rate controlling steps:
Polymeric content in coating
Thickness of coating
Hardness of microcapsule.

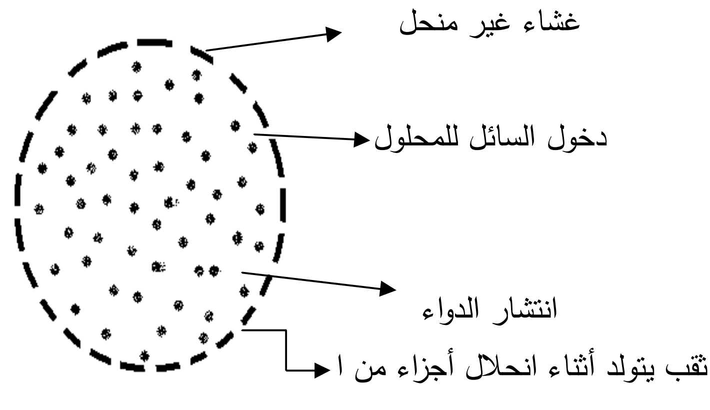




الشكل (٥):تحرر الدواء من نمط الخازن بالانتشار

٣– نظام تحرر الدواء من الأشكال الفموية بالمشاركة بين الانحلال والانتشار

- يُغلّف الدواء بغشاء قابل للانحلال جزئياً.
- تتولد ثقوب نتيجة انحلال أجزاء من الغشاء.
- تسمح هذه الثقوببدخول الوسط المائي إلى النواة وانحلالية الدواء ومن ثمّ انتشار الدواء المنحل خارج الجهاز كما في الشكل (٦).
- مثال الايثيل سلولوز مع PVPمنحل بالماء حيث يُحدث ثقوباً لغشاء الايثيل سلولوز اللامنحل.



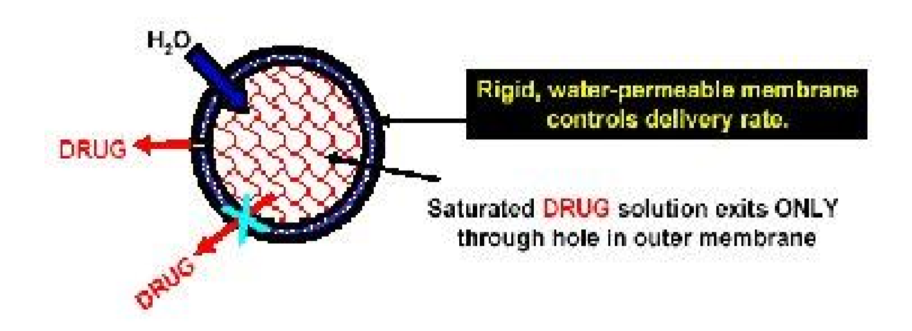
الشكل (٦):تحرر الدواء بالانحلال والانتشار

ا

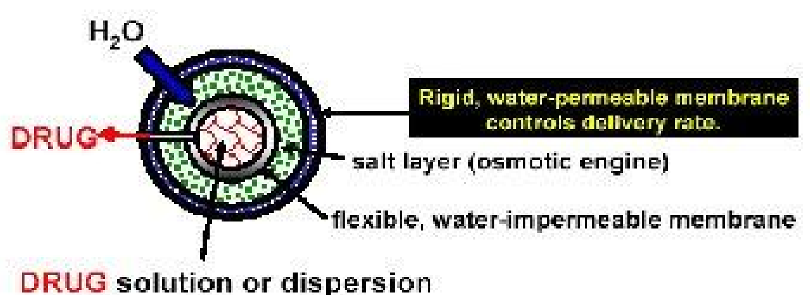
٤– نظام تحرر الدواء من الأشكال الفموية المضبوط بالضغط الحلولي

- الدواء قد يكون فعالاً حلولياً أو مرتبطاً به ملح فعال حلولياً مثل NaCl.
- يصنع الغشاء نصف النفوذ عادة من أسيتات السلولوز.
- يعطي إطلاق من الرتبة صفر.
- هذا النمط يكون أكثر ملاءمة للدواء المنحل بالماء
- ويظهر الشكل (٧) الآلية التي يتم بها التحرر.(١٠٤)

ELEMENTARY OSMOTIC PUMP: OROS®
(BEST FOR WATER SOLUBLE DRUGS)



TWO COMPARTMENT OSMOTIC PUMP: OSMET®
(BEST FOR DISPERSIONS OF LOW SOLUBILITY DRUGS)



الشكل (٧):النمط المضبوط التحرر بالضغط الحلولي

٥- أنظمة تحرر الدواء ذات الالتصاق الحيوي Bioadhesive system

تصف عبارة الامْتِزاز الحيوي الارتباط بين البلمر الطبيعي أو التركيبي والنسج الرخوة مثل الخلاياالظهارية Epithial cells (٢)

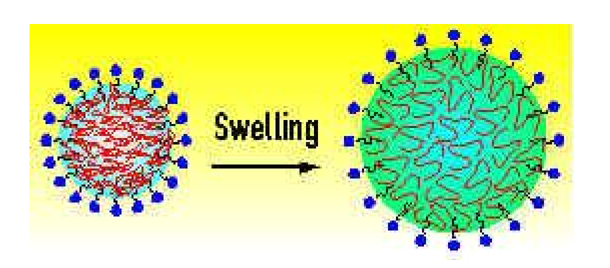
٥-١آليات الامْتِزاز الحيوي:

تشكيل رابطة الامْتِزاز الحيوي هي عملية ذات ثلاثة خطوات:

الخطوة الأولى: ترطيب وانتباج البلمر

يحدث الترطيب والانتباج عندما ينتشر البلمر على سطح الغشاء المخاطي. يوضع مطرس الامْتِزاز الحيوي مثل لأقراص أو المعاجين ضمن جوف الفم أو المهبل، وبالتالي فالامْتِزاز الحيوي سيكون قادر على الربط بين النسج الحيوية وقوى التوتر السطحي الموجودة فيموقع الامْتِزاز.

-يحدث انتباج البلمرات بسبب أن المكونات الموجودة ضمن البلمر لها ألفة للماء كما في الشكل(٨):

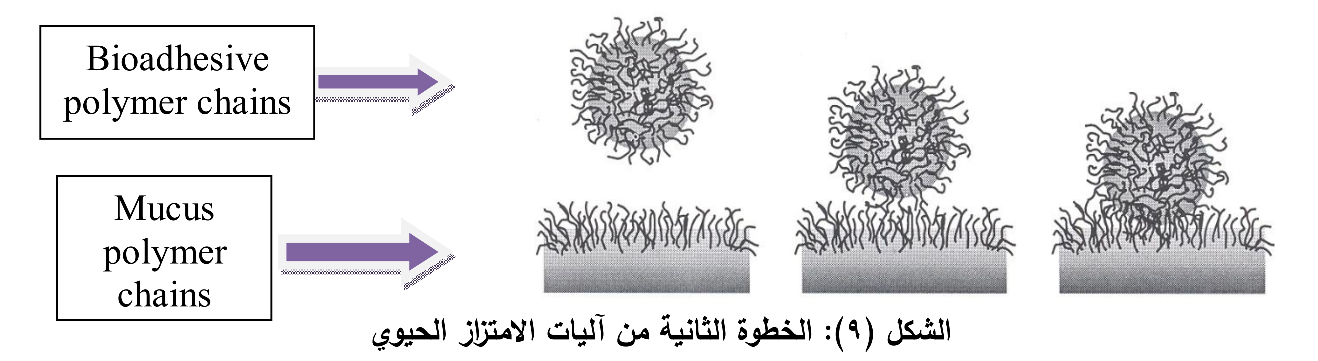


الشكل (٨):الخطوة الأولى من آليات الامتزاز الحيوي

الخطوة الثانية: الاختراق الخلالي بين سلاسل البلمرات والغشاء المخاطي.

إن سطح الأغشية المخاطية مكونة من بلمرات عالية الوزن الجزيئي معروفة باسم بروتينات سكرية، في هذه الخطوة تتخلل سلاسل البلمر ذات الالتصاق الحيوي وسلاسل البلمر المخاطي لتشكل أربطة امْتِزازية نصف نفوذة. تعتمد قوة هذه الروابط على درجة الاختراق بين زمرتي البلمر.

لكي يتشكل رباط امْتِزازي قوي يجب أن تكون زمرة البلمر الأول منحلة في الآخر وكلا نمطي البلمر متشابهين بالتركيب الكيميائي و يوضح الشكل التالي(٩) الاختراق البيني لسلاسل البلمر

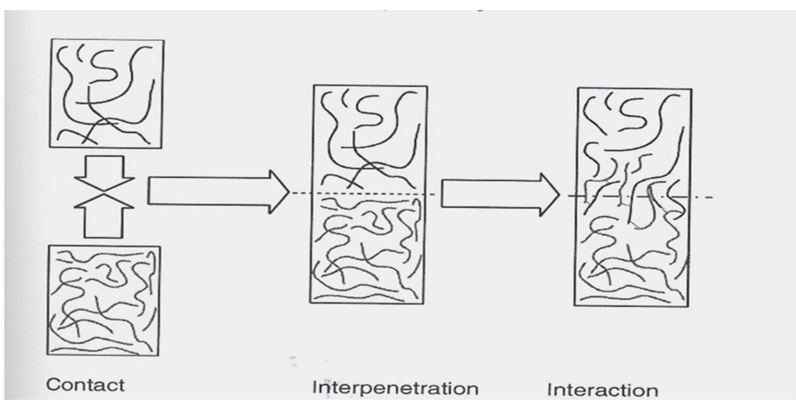


الشكل (٩): الخطوة الثانية من آليات الامتزاز الحيوي

الخطوة الثالثة: تشكل الروابط الكيميائية بين السلاسل.

تشكل أربطة كيميائية ضعيفة بين سلاسل البلمرات المتراكمة، وهذا النمط من الارتباط المتشكل بين السلاسل يشمل الروابط البدئية مثل الروابط التكافؤية وتفاعلات ثانوية ضعيفة مثل تفاعلات فاندرفالس والروابط الهيدروجينية.

يُستفاد من الروابط البدئية والثانوية في تصنيع قوالب الامْتِزاز الحيوي لتشكيل امْتِزاز قوي بين للبلمرات، والشكل () التالي يوضح آليات الامْتِزاز Mechanisms of bioadhesion



الشكل (١٠): الخطوة الثالثة في آليات الامتزاز الحيوي

٥-٢خصائص بلمرات الامْتِزاز الحيوي:

١- المرونةFlixiblitiy: إن مرونة بلمرات الامْتِزاز الحيوي هامة لأنها تضبط مدى الاختراق البيني بين البلمرات والسطوح المخاطية الظهارية.

٢- محبة للماءHydrophilic : البلمرات المحبة للماء في طبيعتها قادرة على تشكيل روابط امْتِزاز قوية مع الأغشية المخاطية لأن الطبقة المخاطية تحوي كميات كبيرة من الماء.

٣- الارتباط الهيدروجينيHydrogen interaction: إن الارتباط الهيدروجيني بين سلاسل البلمر تشكل ارتباط امْتِزازي قوي فوجود رابط هيدروجيني مع الزمر مثل OH، COOH أساسي بشكل ملحوظ.

٤- وزن جزيئي عاليhigh molecular weight فالبلمرات ذات الوزن الجزيئي العالي مرغوبة لأنها تقدم مواقع ارتباطية بوفرة أكثر.

١- القوى السطحيةSurfase force :والتي تعود إلى قوى التوتر السطحي للأنسجة interfacial tensionو إلى روابط فاندرفالس van-der-waals bonds التي نحتاجها لنشر البلمرات ذات الامتصاص الحيوي إلى داخل الطبقة المخاطية للسطح الظهاري.(٧٩) (١٠٥)

٦- نظام تحرر الدواء المستقل عن قيمة الـ pH

إنّ القناة الهضمية لها مظاهر غير اعتيادية عند تطبيق الشكل الفموي، حيث يشكل زمن العبور القصير نسبياً عبر القناة الهضمية عائقاً ، والبقع الكيميائية على طول القناة الهضمية تحدد تصميم شكل الجرعة، ولأنّ معظم الأدوية هي إمّا أحماض ضعيفة أو أسس ضعيفة والتحرر يكون معتمداً على pH فتمّ إضافة دارئات إلى هذه الأشكال مثل أملاح الأحماض الأمينية – حمض الليمون – حمض الفتاليك – حمض الفسفور – حمض الطرطر وللحصول على تحرر دوائي مستقل عن الـ pH تُمزج الأدوية الحامضية أو الأساسية مع واحد أو أكثر من هذه الدارئات، ثمّ تُحثر مع سواغات صيدلانية مناسبة وتغلف بفيلم من البلمر نفوذ للسائل الهضمي، فعندما ينفذ السائل الهضمي عبر الغشاء فإنّ الدارئات تعدّل السائل إلى pH ملائمة فتجعل معدل التحرر ثابتاً مثل البروبكسيفين في الشكل المديد والذي يعطي تحرراً دوائياً مديداً .

٧–نظام التحرر المعتمد على التبادل الأيوني:

تعمل على تشكيل معقد – راتنج – دواء، فعندما يبقى المحلول الأيوني بتماس مع الراتينجات الأيونية، فالدواء في هذه لمعقدات يكون متبادلاً في القناة الهضمية ويتحرر مع ازدياد الصوديوم والكلور الموجود في القناة الهضمية.

الراتنج$^{+}$ الدواء$^{-}$ + Cl ← راتنج$^{+}$ Cl^{-} + الدواء تحرر

أمّا في حالة الصوديوم:

راتنج$^{-}$ دواء$^{+}$ + Na^{+} ← راتنج$^{-}$ Na^{+} + دواء ← تحرر

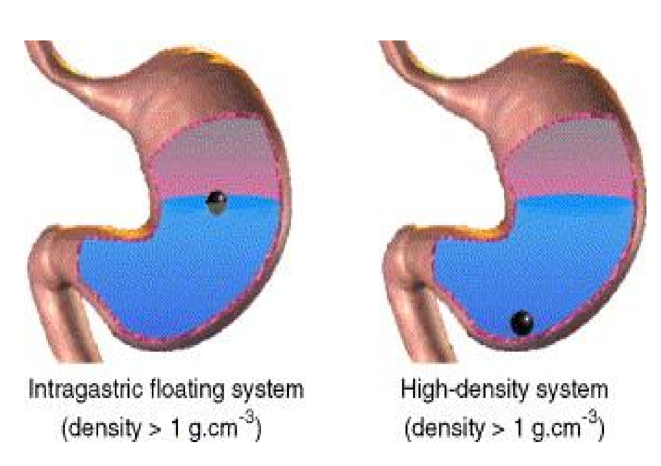
تستخدم هذه الأجهزة مركبات راتنجية تتألف من بلمرات غير منحلة بالماء ومترابطة بشكل متصالب تحتوي زمرة وظيفية مشكلة من الملح بمواضع متكررة على السلسلة البلمرية، ويحافظ على معدل انحلال الدواء من الراتنج حسب مساحة الانتشار وطول الممر الانتشاري وقساوة الراتنج الذي نحصل عليه حسب كمية العامل ذي الرباط المتصالب عند تحضير الراتنج، ونحافظ بعد ذلك على معدل التحرر بتغليف معقد الراتنج – دواء بالتغليف المجهري.

٨– الأنظمة المعتمدة على الكثافة:

هناك عدة اقتراحات لإطالة زمن مكوث الدواء في القناة الهضمية:واضحة في الشكل (١١)

أ– **نظرية الكثافة العالية:** في هذه الصيغ يجب أن تكون كثافة الكريات تزيد عن كثافة محتوى المعدة الطبيعي أي على الأقل ١–٤ غ/ سم^{3} .

ب– **نظرية الكثافة القليلة:** الكريات الكروية التي لها كثافة ظاهرية أقل من السائل المعدي تستعمل كحامل للدواء للحصول على تحرر مطول.(106)



الشكل (١١):الأشكال الطافية systemic matriciels flottants

٢–٤– العوامل المؤثرة فيتحضير شكل مطوّل التأثير:

لا تعتمد الفعالية الدوائية فقط على كفاءة الدواء العلاجية تحت شروط سريرية معينة إ نّما على مسار جزيء الدواء من موقع التطبيق إلى الموقع المستهدف، والذي يصادف شروطاً مختلفة عندما يعبر مسار التوزع وقد يؤدي إلى تغيّر إمّا في فعالية الدواء أو كمية الدواء التي تصل إلى موقع المستقبلات.

٢-٤-١- العوامل الصيدلانية Pharmaceutics

يتعلق بطريقة تصنيع جهاز التحرر المناسب الذي يعطي الدواء ثباتية فيزيولوجية وتوافرية حيوية عظمى.

٢-٤-٢- الحرائك الدوائية pharmacokinetics biopharmaceutical

وذلك بدراسة الامتصاصAbsorption – الانتشار Diffusion– الاستقلابMetabolism – طرح الدواء Excretion قبل وبعد الوصول إلى الموقع المستهدف وتقييم العلاقة بين تحرر الدواء والاستجابة العلاجية.

٢-٤-٣- العوامل الصيدلية السريرية Pharmacodynamics Clinical Pharmacology

دراسة آلية العمل والفعالية السريرية للدواء المطبق في الشكل الجرعي من بدء التأثير – شدة التأثير – مدة الفعالية الدوائية.

٢-٥ خصائص الأدوية التي تؤثر في الأشكال المطوّلة التأثير:

٢-٥-١- الخصائص الفيزيوكيميائية للدواء Physicochemical properties of the drug

تشمل حجم الجرعة – الحلولية المائية – الارتباط البروتيني – الحجم الجزيئي – ثباتية الدواء.

٢-٥-٢- عوامل حيوية Biological Factors

الامتصاص – التوزع Distribution– الاستقلاب – مدة التأثير – هامش الأمانMargin of safety – التأثيرات العلاجية للدواء Therapeutic Effects – الحالة المرضية. (29) (28)

٢-٦ طرق الوصول إلى تحرر دوائي مطوّل التأثير فموياً

٢-٦-١- القوالب المحبة للماء hydrophilic matrix

٢-٦-٢- القوالب البلاستيكية plastic matrix

٢-٦-٣- كريات الراتنج الجاهزة barrier resin beads

٢-٦-٤- الغروسات الشحمية fat embedment

٢-٦-٥- الراتنج مبادل الأيونات ion exchange resin

٢-٦-٦- المحافظ الجيلاتينية اللينة مطولة التأثير soft gelation depot capsules

٢-٦-٧- معقدات الدواء drug complexes

٢-٦-٨- التأثير المتكرر repeat action

ثالثاً – أقراص المطرس Matrix Tablets

هي نموذج من أنظمة تحرر الدواء المضبوط التأثير تُحرر الدواء بشكل مستمروهذا التحرر يتمّ بآليتين: الانحلال المضبوط بالإضافة إلى الانتشار المضبوط. لضبط تحرر الأدوية التي لها انحلالية مختلفة فإنّ الدواء يتبعثر Dispersed في بلمرات محبة للماء وفي قوالب غير منحله من بلمرات كارهة للماء أو مواد لدنة.

٣-١- تصنيف المطارس حسب المادة الأساسية فيها Classification of Matrices

أ- المطارس الكارهة للماء Hydrophobic Matrices

في هذه القوالب يمزج الدواء مع بلمر كاره للماء أو خامل، ويضغط بشكل قرص حيث يقع الدواء المنحل عبر شبكة من الأقنية التي توجد بين جزيئات البلمر المحكمة، ويأتي التأثير المضبوط المعتدل من اختراق مائي إلى المطرس، حيث يتحرر الدواء بآلية الانتشار. والعديد من أقراص المطرس تصبح خاملة لوجود الماء والسوائل المعدية المعوية، وقد استخدمت في هذه الأقراص بلمرات من الاكريليكوالايثيل سلولوز و الـ PVC وعديد الايثيلين.

ب-المطارس الليبيدية Lipid Matrices

تحضّر هذه القوالب من الشمع الليبيدي والمواد المرتبطة به، ويحدث التحرر بآليتي الانتشار Diffusionعبر الثقوب والتآكل Erosion. إن خصائص التحرر تكون أكثر حساسية لتركيب السائل الهضمي منها لخصائص المطرس البلمر ي اللا منحل.وتؤثر درجة انصهار المادة الدسمة وتوازنها المائي الزيتي على سرعة التفكك الحيوي biodegradable للمطرس الدسم وعلى سرعة تحرر المادة الفعالة في الوسط.

يستخدم في هذه الأقراص شمع الخرنوبا مع الغول الستياريلي أو حمض الستياريك كأساس مؤخر لكثير من أشكال تحرر الدواء المستمر.

ج- المطارس المحبة للماء Hydrophilic Matrices

تحضّر بتركيب مختلط من دواء أو أكثر مع عامل جيلاتيني كبلمر محب للماء، له قدرة هلامية عالية، وتسمى بأجهزة التحرر المضبوط القابلة للانتباج swellability، وتتعلق سرعة تحرر المادة الفعالة من هذا المطرس بطبيعة البلمر وبوزنه الجزيئي وذوبانه في الماء وبذوبان المادة الفعالة أيضاً، والبلمرات المستخدمة في هذا النوع من القوالب تصنف إلى ثلاث زمر:

- المشتقات السلولوزية مثل ميثيل سلولوز ٤٠٠-٤٠٠٠ C.Ps وهيدروكسي ايثيل سلولوز و HPMC ٢٥، ١٠٠، ٤٠٠٠ و ١٥٠٠٠، وصوديوم كاربوكسي ميثيل سلولوز.
- بلمرات لا سلولوزية: نصف الصنعية أو الطبيعية مثل آغار – آغار أو صمغ الخروبا، الألجينات، عديدات السكاريد من المانوز والغلاكتوز، الشيتوزانوالنشاء المعدّل.
- بلمرات حمض الاكريليك: كاربوبول ٩٣٤، وهو الأكثر استعمالاً.

د–المطارس الدروكة حيوياً Biodegradability Matrices

تشتمل على بلمرات تحوي وحدات مرتبطة مع بعضها عبر زمر وظيفية وروابط غير مستقرة في البنية العامة، وتقّض حيوياً أو تتآكل بأنزيمات تولّدها الخلايا المحيطة أو بعملية لا إنزيمية إلى وحدات أقل، حيث تستقلب أو تطرح فيما بعد.

والأمثلة عليها البلمرات الطبعية مثل البروتينات وعديدات السكاريدات، والبلمرات الطبيعية المعدّلة، والبلمرات الصنعية مثل عديدات الاسترات وعديدات الانهيدرات.

هـ–المطارس المعدنية Metal Matrices

تتألف من بلمرات نحصل عليها من أنواع مختلفة من أعشاب البحر ومثالها حمض الألجينيك، وهو عبارة عن سكر محب للماء، يستحصل من أنواع من الأعشاب البحرية النيئة Phoephceas باستخدام ممدد قلوي.

٣–٢– تصنيف المطارس على أساس مسامية المطرس (ثقوب المطرس)
Classification on Porosity of Matrix

أ– المطارس ذات المسامات الكبيرة:Macroporous Systems

في هذه الأجهزة ينتشر الدواء عبر ثقوب يتراوح حجمها بين ٠,١–١ميكرومتر ، ويكون حجم الثقب أكبر من حجم الجزيء المنتشر.

ب– المطارس ذات المسامات المجهرية:Microporous Systems

يحدث الانتشار عبر ثقوب يتراوح حجمها بين ٥٠–٢٠٠ انغستروم وهو أكبر قليلاً من حجم الجزيء.

ج–المطارس عديمة المسام: Non-porous Systems

وفيها تنتشر جزيئات الدواء عبر شبكة شجرية، وفي هذه الحالة يكون فقط بنية بلمرية بدون وجود ثقوب.(١٠٥)

٣–٣– محاسن ومساوئ أنظمة المطرس
Advantages and Disadvantages of Matricieis

المحاسن: – سهولة الصنع. – قلة الكلفة نسبة إلى الفعالية. – تحرر مركبات ذات وزن جزيئي مرتفع.

المساوئ: يجب التخلّص من بقايا المطرس بعد تحرر الدواء منه.

٣–٤– تحرر الأدوية من أنظمة المطرس Drug release from Matrix systems

عند تّض الطبقة الخارجية من المطرس للمحلول، تتحل أولاً ثمّ ينتشر الدواء من المطرس، وتستمر هذه العملية مع الحاجز الفصلي بين المحلول والدواء الصلب المتحرك نحو الداخل وفي هذه الحالة حتى نحصل على الانتشار

المضبوط لمحلول المادة الفعالة من ضمن المطرس باتجاه المحيط، و يجب أن يكون معدل انحلال جزيئات الدواء ضمن المطرس أكثر سرعة من معدل انتشار الدواء المنحل الذي يخرج من المطرس (التارك للمطرس).(١٠٥)

ولتبيان ذلك حسابياً تؤخذ الفرضيات التالية:

أ- حالة الثبات الكاذبة التي نحافظ عليها خلال تحرر الدواء.

ب- قطر جزيئات الدواء أقل من متوسط المسافة لانتشار الدواء عبر المطرس.

ج- تجدد المحلول بصورة مستمرة (يزوّد المحلول بشروط النقع في كلّ الأزمنة) وسلوك التحرر من الجهاز يمكن وصفه حسابياً من المعادلة التالية:

$$\frac{dM}{dh} = C_o \,.\, dh - \frac{C_s}{2} \quad \ldots\ldots.. (1)$$

dM: التغير في مقدار الدواء المتحرر في واحدة المساحة.

dh: التغير في سماكة منطقة المطرس الخالية من الدواء.

C_o: المقدار الكلي للدواء في وحدة الحجم من المطرس.

C_s: التركيز الإشباعي للدواء ضمن المطرس.

ووفقاً لنظرية الانتشار نحصل على المعادلة:

$$dM = (D_m.\ C_s/h).\ dt\ldots\ \ldots\ldots \quad (٢)$$

D_m: مكافئ الانتشار في المطرس.

h: سماكة المطرس الخالي من الدواء.

dt: تغير الزمن.

وبضم المعادلة (١) + (٢) والتكامل نحصل على:

$$M = \left[2C_s \,.\, D_m \,.\, (2C_o - C_s)\right].\ t^{1/2}$$

(٣)

وبالتالي مقدار الدواء الزائد عن الإشباع بعدها يصبح:

$$M = \left[2C_s \,.\, D_m \,.\, C_o.\ t\right]^{1/2} \quad (٤)$$

ترتبط المعادلتان ٣ و ٤ بمقدار تحرر الدواء إلى الجزر التربيعي للزمن.

لذلك إذا كان الجهاز المضبوط الانتشار هو الغالب فإنّ منحني تحرر الدواء مقابل الجزر التربيعي للزمن سيكون خطاً مستقيماً.

وتحرر الدواء من المطرس المسامي يولّد اختراقاًنياً للسائل المحيط وينحل بالدواء ثمّ يرتشحleaching من الدواء عبر أقنية خلاليةinterstitial متعرجةtortuous ومساماتpores .

ويمكن حساب حجم وطول الأقنية من أجل تحرر الدواء من المطرس المسامي أو المحثر.

$$M = \left[D_s.\ C_s\ C_a\ P/T.\ (2C_o - P.\ C_a).\ t \right]^{1/2} \quad (٥)$$

P : مسامية المطرس.

t : التعرجية.

C_a : انحلال الدواء في وسط التحرر.

D_s : مكافئ الانتشار في وسط التحرر.

T : طول مسار الانتشار.

وفي الحالة الثانية من الثبات الكاذب نستطيع حساب المعادلة:

$$M = \left[2D.\ C_a.\ C_o\ (P/T.).\ t \right]^{1/2} \quad (٦)$$

وبالتالي يمكن حساب النفوذية الكاملة للمطرس من:

$$P = P_a +.\ C_a /Q + C_{ex} / P_{ex} \quad (٧)$$

P : مسامية المطرس.

Q : كثافة الدواء.

P_a : المسامية التي تعزى إلى الجيوب الهوائية في المطرس.

P_{ex} : كثافة السواغ المنحل بالماء.

C_{ex} : تركيز السواغات المنحلة بالماء

ويمكن إرجاع المعادلة السابقة بحيث تصبح: (٨) $M = K.\ t^{1/2}$

حيث K ثابتة.

ذلك فإن ّ جداء مقدار تحرر الدواء في الجزر التربيعي للزمن سيكون خطياً وإذا كان تحرر الدواء من المطرس مضبوط الانتشار ففي هذه الحالة نستطيع التحكم بتحر ّر الدواء من أجهزة المطرس المتجانس بتغير المشعرات التالية:

١- التركيز الابتدائي للدواء في المطرس.

٢- المسامية.

٣- التعرجية.

٤- البلمر المشكل للمطرس.

٥- انحلالية الدواء.

- **التحرر ثنائي الطور Bimodal Release**

في بعض الأجهزة يوجد تحرر ثنائي الطور للمكون الفعال، فيحدث الانتشار بالإضافة إلى إمكانية تحلمه البلمر ذو التحرر المديد، يبدأ بالانحلال مؤدياً إلى التحرر عبر التآكل، وهذه الأجهزة صعبة ومعقدة حسابياً، حيث طول المسار الانتشاري diffusion path length يتغير بتغير انحلالية البلمر، وهناك سلسلة من ظاهرة النقل تتدخل في تحرر الدواء من المطرس القابل للا نتباج والانتشار والتآكل.(105)

١- في البدء يبدي منحني التراكيز انحداراً شديداً في الفاصل بين البلمر والماء ويؤدي إلى امتصاص الماء من المطرس.

٢- نتيجة لامتصاص الماء ينتبج المطرس ويؤدي التي تغيرات في تركيز الدواء والبلمر فتزداد أبعاد المطرس وتزداد حركية الجزيئات الكبيرة.

٣- نتيجة التّماس مع الماء ينحل الدواء وينتشر إلى خارج المطرس.

٤- مع ازدياد محتوى الماء يزداد مكافئ الانتشاء للدواء بشكل أساسي.

٥- في حالة الدواء الضعيف الانحلال في الماء يتواجد الدواء المنحل وغير المنحل ضمن المطرس.

٦- أخيراً ينحل البلمر نفسه.

وقد حددت هذه المناطق في أجهزة التحرر الشاذanomalous release كما يلي:(١٠٥)

أولاً – منطقة الانتباج:''Swelling front''

يفصل منطقة التآكل ومنطقة الانتشار،عن منطقة الانتباج بواسطة المناطق المرنة (مساحة البلمر القابل للانتباج) والتي تحتوي على الماء الذي امتص إلى البلمر بشكل كافٍ لكي ينقص من Tg البلمر ضمن درجة حرارة الوسط فتسمح بحركة وانتباج الجزيئات الكبيرة من منطقة البلمر اللا منتجة.

ثانياً – منطقة التآكل:''erosion front'' ""

وهي تفصل بين المطرس وكتلة المحلول، وهي الحاجز بين الطبقة غير المستقرة من البلمر (متغير التركيز) والوسط المستقر.

ثالثاً – منطقة الانتشار:''diffusion front''

بين منطقة التآكل ومنطقة الانتباج، وتفصل مناطق الدواء اللا منحل عن مناطق الدواء المنحل.

إنّ قوة الهلام هامة في أداء المطرس وتضبط بتركيز ولزوجية والتركيب الكيميائي للبلمر ، فهذا يعيق ملاءمة البلمرات الكارهة للماء عند تحضير المطارس القابلة للانتباج.

إنّ تحرر الدواء الشاذ من المطرس المحب للماء

$$Q = K.\, t^{n} \qquad (٩)$$

الدواء المتحرر خلال الزمن	Q
الزمن	t
ثابتة تتعلق بخصائص (جملة)الدواء مع البلمر	K
أس الانتشار	m

إنّ قيمة m تشير إلى آلية تحرر الدواء.

ومن أجل وصف Relaxation Transport فإنّ المعادلة السابقة تحسب:

$$Q = K_1.\, t^n + K_2\, t^{2m} \qquad (١٠)$$

ثابت انتشار فيكان: K_1

ثابتة الآلية الارتخائية أو أثناء الراحة: K_2

إذا كانت مساحة سطح هذه الأجهزة ثابتة فان القيمة n يجب أن تكون ٠,٥ والمعادلة السابقة تتحول إلى:

$$Q = K_1.t^{0,5} + K_2\, t \qquad (١١)$$

العبارة الأولى تفسر الظاهرة الانتشارية.

بينما تفسر العبارة الثانية للمعادلة آلية تآكل البلمر.

٣-٥- العوامل المؤثرة في تحرر الدواء من المطرس(١٠٥)

Effect of release limiting parameter on drug release

هناك عدة عوامل تؤثر في شكل تحرر الدواء إمّا من الكبسولات أو القوالب أو جهاز تحرر الدواء نمط الساندويش Sandwich.

٣-٥-١- إماهة البلمر Polymer hydration

إنّ عملية إماهة البلمر ومن ثمّ انتباجه هام في استخدام البلمر أو المشاركة بين البلمرات، وأهم خطوة هي انحلال البلمر، الامتصاص، امْتِزاز الماء، تمزق الأربطة البلمرية - البلمرية مع تشكل أربطة بلمر- ماء - ثمّ الانتباج وتبعثر السلسلة البلمرية في وسط الانحلال.

٣-٥-٢- قابلية ذوبانية الدواء Drug Solubility

إنّ تحديد حجم الجزيء وقابلية ذوبان الدواء في الماء هي محددات هامة في تحرر الدواء من القوالب البلمرية حيث يحدث في الأدوية المنحلة تحرر في وسط ارتشاحي infiltration أمّا في حالة الأدوية ذات الانحلال الضعيف فيحدث التحرر عن طريق انحلال الدواء وانحلال جزيئات الدواء عبر تآكل قرص المطرس.

٣-٥-٣- قابلية انحلال المحاليل Solution Solubility

يحافظ الجسم الحي على حالة المغطس الحيوي(biological sink) بشكل فعّال بالتروية الدموية، وهذا منطقي لهذا فإنّ كلّ دراسات تحرر الدواء في الزجاج تجرى تحت شرط المغطس الكامل، وهذا يضمن التقليد الأفضل للعلاقة المثالية بين تحرر الدواء في الزجاج وتطبيق الدواء في الجسم الحي، عندئذ تحرر الدواء يضبط لوحده بجهاز التحرر ولا يتأثر بعامل الانحلالية.

٣-٥-٤- قابلية انتشار البلمر Polymer Diffusivity

إن ّانتشار الجزيئات الصغيرة في تركيب البلمر هي عملية مفعمة بالطاقة حيث أن ّ الجزيئات المنتشرة تتحرك نحو التوازن عندما يكون مقدار الطاقة كافياً لتفعيل الانتشار، ويعتمد هذا على طول قطعة سلسلة البلمر والارتباط المتصالب وقابلية تبلور البلمر ويعزى تحرر الدواء إلى ٣ عوامل:

أ– أبعاد جزيء البلمر: Polymer particle size

Malamataris stated تحدث عندما تكون كمية HPMC كبيرة فان تأثير حجم جزيء البلمر يكون أقل أهمية، أم ّا عندما يكون المطرس حاوياً على كميات قليلة من HPMCفعندئذ يكون لحجم الجزيء البلمر أهمية لأنّ ه في مناطق محددة من المطرس يحدث التحرر الانفجاري burst release.

ب–لزوجية البلمر: Polymer Viscosity

في الأثير السلولوزي تستخدم اللزوجية كمشعر لوزن المطرس عند زيادة لزوجية البلمر يؤدي إلى زيادة لزوجية طبقة الهلام، وهذا ينقص انحلال الدواء، وبالتالي فإن ّ مقاومة الهلام العالية للانحلال والتآكل تضبط انحلال الدواء.

ج– تركيز البلمر: Polymer Concentration

كلما كان تركيز البلمر عالياً ازدادت لزوجية الهلام وتشكل ممر انتشاري أطول وهذا يؤدي إلى نقصان مكافئ الانتشار الفعال للدواء، وبالتالي نقص تحرر الدواء.

٣–٥–٥– سماكة طبقة انتشار البلمر: Thickness of polymer Diffusional path

إن ّ تحرر الدواء من المطرس يضبط بقانون فيك للانتشار:

$$\frac{J_D = D}{dc/dx} \qquad (١٢)$$

تدفق الانتشار عبر السطح J_D

قابلية انتشار جزيء الدواء D

ميل تركيز جزيء الدواء عبر ممر الانتشار مع السماكة dc/dx

٣–٥–٦ سماكة طبقة الانتشار الهيدروديناميكية Thickness of hydrodynamic diffusion lay

حيث أن ّ تحرر الدواء هو الاختلاف في سماكة طبقة الانتشار الديناميكية على سطح أجهزة تحرر الدواء من المطرس، وينقص تحرر الدواء بازدياد سماكة هذه الطبقة.

٣–٥–٧–جرعة تحم ّل الدواء: drug loading

حيثّ لجرعة تحم ّل الدواء أثر هام على حركية الدواء المتحرر على طول انحلال الدواء وبالتالي فإن ّ تأثير هذه الجرعة الابتدائية على الأدوية الضعيفة الانحلال بالماء أكثر تعقيداً، حيث مع ازدياد جرعة تحم ّل الدواء يتناقص أولاً معدل تحرر الدواء النسبي وبعدها يزداد، بينما معدل التحرر المطلق يزداد بشكل وحيد الطور، وفي حال كان مقدار الدواء موجوداً في وضع محدد من المطرس فإن ّ زيادة مقدار الدواء تحت هذه الشروط يصبح غير قادر على الانتشار، وبالتالي يبقى الدواء الصلب ضمن المطرس ولا يتحرر. أم ّا في حالة الأدوية المنحلة بالماء فإن ّ مسامية المطرس بالنسبة لإطلاق الدواء تزداد مع ازدياد الجرعة البدئية.

٣-٥-٨- سماكة السطح والحجم:Surface area and Volume

إنّ علاقة تحرر الدواء مع مساحة سطح الدواء المستهدف قد حددت في الزجاج أو الحيوية حيث إنّ تحرر الدواء يعتمد على مساحة سطح شكل الجرعة، وقد وجد أنّ تحرر الدواء من الأقراص الصغيرة يكون أسرع من الأقراص الأسطوانية الكبيرة.

٣-٥-٩- تأثير الممددات:,Diluents effect

وهذا يعتمد على طبيعة الممدد، فالممددات المنحلة بالماء مثل اللاكتوز تسبب ازدياداً ملحوظاً في تحرر الدواء باتجاه انتشار فيكان، في حين الممددات غير القابلة للانحلال بالماء مثل فسفات ثنائية الكالسيوم تنقص من انتشار فيكان وتزيد من سرعة التآكل(erosion) من المطرس، لأنّ الممدد المنحل بالماء يحرّض على اختراق الماء إلى الطبقة الداخلية من المطرس، فيحدث انتشار سريع للدواء وبالتالي إلى ازدياد معدل التحرر.

٣-٥-١٠- تأثيرات السواغات الأخرى:Additives

إنّ تأثير السواغات اللابلمرية المضافة إلى المطرس البلمري تكون هامة عندما يكون الممدد منحلاً بالماء، وتقل أهميتها في التحرر عندما يكون المدد غير قابل للانحلال بالماء.

٣-٦- البلمرات المستخدمة في أقراص المطرس(١٠٥)

٣-٦-١ الهلام المائي Hydrogels:

مراحل التحرر من الهلام المائي::تعتمد على تركيب الهلام المائي (نمط البلمر- نمط الدواء مع السواغ، (الشكل، الحجم) تقنيات التحضير -الشروط البيئية خلال تحرر الدواء فإن واحداً أو أكثر من الظواهر الفيزيائية والكيميائية تؤثر على تحرر الدواء:

١- إذا كان هناك رطوبة في سطح التماس بين جهاز تحرر الدواء مع الوسط المحرر؛

٢-اختراق من وسط التحرر (الماء) إلى جهاز تحرر الدواء مثلاً (عبر الثقوب)؛

٣- تشكيل ثقوب ممتلئة بالماء؛

٤- تقويض الدواء ± البلمر؛

٥- انتشار الدواء ± منتجات تقويض البلمر إلى داخل المطرس الهلامي المائي؛

٦- انتشار الدواء ± منتجات تقويض البلمر في السائل؛

٧- الانحلال ± ترسب ± منتجات التقويض؛

٨- تغيرات الـ pH في البنية المجهرية داخل المطرس الهلامي المائي الذي ينجم عن تقويض البلمر؛

٩- تأثير الانحلال الذاتي خلال تقويض المطرس الهلامي المائي؛

١٠- انتباج البلمر؛

١١- انغلاق الثقوب الناجمة عن انتباج البلمر؛

١٢- التأثيرات الحلولية الناجمة عن تشكيل ضغط سكوني هام في جهاز تحرر الدواء؛

١٣- تشكل بيئة مجهرية حامضية أو أساسية في أشكال الجرعات ناجم عن منتجات التقويض؛

١٤- التفاعلات الفيزيائية لتقويض البلمر (قوى فاندرفالس وغيرها) والتي تختلف إلى حد ما مع الزمن والموقع؛

١٥- تفاعلات كيميائية بين الأدوية ومنتجات تقويض البلمر ± الماء؛

١٦- عمليات النقل الناجم عن الضغط الحلولي المرتفع والمتشكل في جهاز تحرر الدواء؛

١٧عمليات الامتصاص والامْ تِزاز؛

١٨- تغيرات في هندسة جهاز التحرر أو أبعاده الناجمة عن قوة التفكك.(٩) (١٠٧)

من الأمثلة على هذه البلمرات:

بولي هيدروكسي ايثيل ميثيل أكريلات PHEMA.

بولي فينيل الغولي المتصالب PVA.

بولي فينيل بيرليدون المتصالب PVP.

بولي ايثيلين أكسيد PEO.

بولي أكريلاميد PA.

٣-٦-٢البلمرات المنحلة Soluble

بولي ايثيلين غليكول PEG.

بولي فينيل الغولي PVA.

بولي فينيل بيرليدون PVP.

هيدروكسي بروبيل ميثيل سلولوز HPMC.

٣-٦-٣ البلمرات ذات التدرك الحيوي Biodegradable polymers

بولي لاكتيك أسيد PLA.

بولي غليكوليك أسيد PGA.

بولي كاربولاكتون PCL.

بولي انهيدرات.

بولي أورتواسترات.

٣-٦-٤ البلمرات غير قابلة للتدرك الحيوي Non Biodegradable polymers

بولي ايثيلين فينيل أسيتات PVA.

بولي دي ميثيل سيلوكسان PDS.

بولي ايترأورتان PEU.

أسيتات السلولوز CA.

ايثيل سلولوز EC.

٣-٦-٥ البلمرات ذات الالتصاق المخاطي Mucoadhesive polymers

أ- خصائص البلمرات ذات الالتصاق المخاطي المثالي

١- يجب أن يكون البلمر ومنتجاته التقويضية غير سامة وغير قابلة للامتصاص من القناة الهضمية.

٢- يجب أن لا تكون مخرشة للغشاء المخاطي.

٣-تشكل رباطاً قوياً غير تكافؤي مع سطح الخلايا الظهارية – المخاطية (mucin-epithelial)

٤- يجب أن يلتصق بسرعة على معظم النسيج ويملك خاصية الموقع.

٥-أن يسمح بدخول الدواء بشكل سهل ولا يقدّم إعاقة للتحرر.

٦- يجب أن لا يتفكك عند التخزين أو الوضع على الرف.

٧- لا يكون ذا كلفة عالية، فالجرعة المحضرة منه بالتالي تكون اقتصادية.

ب- أصناف البلمرات ذات الالتصاق المخاطي::(١٠٨)

١- بلمرات شارسبية وشارجبية تتحدد بشكل أكثر فعالية من البلمرات الحيادية.

٢- عديدات الشارسبيات أفضل من عديدات الشارجبيات من حيث الارتباط والكمون الانسمامي، ولذلك فالبلمرات غير المنحلة بالماء تقدّم مرونة أكبر عند تصميم الشكل بالمقارنة مع البلمرات المنحلة بالماء ذات الانحلال البطيء أو السريع.

٣- بلمرات شارسبية ذات زمر السلفات تكون أكثر فعالية من التي لديها زمر الكاربوكسيل.

٤- درجة الارتباط متناسبة مع كثافة الشحنة / البلمر.

٥- بلمرات ذات ارتباط عالي، هي كاربوكسي ميثيل سلولوز، جيلاتين، حمض الهيالورونيك، كاربوبول، عديد الكاربوبول.

ج- الخصائص الجزيئية Molecular Characteristics

تتلخص هذه الخصائص بـ:

١- الروابط الهيدروجينية قوية (-OH , -COOH).

٢- شحنات شارسبية قوية.

٣- مرونة كافية لاختراق المخاط.

٤- وزن جزيئي عالي.

٥- خصائص التوتر السطحي ملائمة للمخاط الرطب ولسطح النسيج المخاطي.

أمثلة البلمرات ذات الالتصاق المخاطي في الجدول ١(١٠٨):

الجدول ١:أمثلة عن البلمرات ذات الالتصاق المخاطي

الطبيعية	الصنعية	الملائمة الحيوية	القابلة للتقويضالحيوي
الجينات الصوديوم	البولي ميثيل الغولي بولي أميد – بولي كاربونات بولي الكيل غليكول	'سترات	بولي(لاكتيدز)
البكتين	'تيرات البولي ميثيل	حمض الهيالورونيك	بولي(غليكوليدز)
صمغ الكثيراء	'الاسترات وبولي ميتاكريليك أسيد وحمض البولي ميثيل ميتاكريليك	استيات البولي فينيل	سيانو أكريلات بولي فسفورتيز بولي هيدرات
الجيلاتين	ميثيل سلولوز – ايثيل سلولوز	ايثيلين غليكول	بولي فسفازين
الكارجينات	هيدروكسي بروبيل سلولوز – هيدروكسي بروبيل ميثيل سلولوز HPME		شيتوزان بولي أكسيد البولي ايثيلين

٣-٦-٦ الصموغ الطبيعية Natural gums

١- صمغ الكزانتان

٢- صمغ الآغار

٣- صمغ الكروبا

رابعاً أنظمة التحرر الدوائي المستخدمة عن طريق الفم :

٤-١- طلائع الأدوية Pro-drug(٢٠)

وهي أنظمة تستخدم لحل المشاكل التي تواجه الأشكال الجرعية التقليدية.

إنّ طليعة الدواء هو مشتق غير فعّال دوائياً من جزئ الدواء الأصلي، والذي يحتاج إلى تحوّل إنزيمي أو عفوي في الجسم ليحرر الدواء الفعال، ويصمم طليعة الدواء من أجل التحرر القولوني لتجتاز إماهة أقل في أعلى القناة الهضمية وتجتاز إماهة إنزيمية في القولون كي تحرر جزيء الدواء الفعال من حامل الدواء، وبالتالي فإنّ استقلاب مكونات الآزو بالجراثيم المعوية هو واحد من العمليات الاستقلابية الجرثومية بالإضافة إلى روابط أخرى حساسة للحلمهة الجرثومية النوعية في القولون، وذلك بربط الدواء بأجزاء كارهة للماء مثل الأحماض الأمينية – حمض غليكورونيك، غالاكتوز سلولوز.. الخ.

بالإضافة إلى أنّ طلائع الأدوية هي مركبات كيميائية تحتاج إلى الكثير من المعالجات قبل استخدامها كحوامل، ويبيّن الجدول(٢) أهم نقاط تقييم طلائع الأدوية.

الجدول ٢: تقييم طلائع الأدوية لتحرر دواء نوعي في القولون مع أدائها في الزجاج /العضوية الحية

حامل الدواء	الدواء المستخدم	الرباط المحلمه	الشكل المستخدم في الزجاج و العضوية الحية	أداء طليعة الدواء ومقترناته
الآزو المقترن بالسلفابيرين (SP)	5-ASA	رباط الآزو	الإنسان	نوعي الموقع ولكن مع كثير من التأثيرات الجانبية ويترافق مع SP
مقترنات حمض الأميني مع غليسين تيروزين وميتونين	حمض الصفصاف	رباط أميدي	الأرنب	يمتص من أعلى القناة الهضمية ويستقلب بالفلورا الجرثومية للأمعاء الغليظة
الألانين الميمن والميسر	حمض الصفصاف	رباط أميدي	الزجاج	رباط حمض الصفصاف– ألانين محلمه إلى حمض الصفصاف بالفلورا الجرثومية المعوية ولكن حمض الصفصاف ذو الآلانين الميمن يظهر حلمهة غير معتبرة في حين يظهر حلمهة enantio specific
غليسين	5-ASA	رباط أميدي	الزجاج	طليعة الدواء ثابتة في أعلى القناة الهضمية وتحلمه بالمحتوى الدقاقي ليحرر 5-ASA
حاملات السكاريد	ديكساميتازون بريدنيزولون	رباط غليكوزيدي	الفأر	طليعة الديكساميتازون نوعية الموقع وتصل ٦٠% من الجرعة الفموية إلى الأعور بينما فقط ١٥% من طليعة دواء البريدنيزولون تصل الأعور
غلوكوز – غلاكتوز سلولوزبيوزيد	ديكساميتازون بريدنيزولون هيدروكورتيزون فلوروكورتيزون	رباط غليكوزيدي	الزجاج	حلمهة أقل لطليعة الدواء في المعدة وأعلى في الأمعاء الدقيقة. إن ّ حلمهة الـ PSI تزداد في محتويات الأمعاء الدقيقة البعيدة وهي أعظمية عند

				المحتوى الدقاقي يحلمه الغلاكتوز بشكل أسرع من الغليكوزيد والذي يحلمه بشكل أسرع من السلولوزبيوزيد
غلوكورونوئيد مقترن مع حمض الغليكورونيك	نالوكسون/ نالميفين	رباط غليكورونيد	الفأر	عندما يعطى إلى الجرذان المعتمدة على المورفين فإن ّ التأثيرات الجانبية الهضمية للمورفين تعاكس بدون أن يحدث أعراض السحب الدماغي لأن ّ التفعيل للأمعاء الغليظة يتبعه إسهال يطرح طليعة الدواء
	بوديزونيد	رباط غليكورونيد	الفأر	جد أن ّه أعلى من البوديزونيد في علاج التهاب القولون

٤-٢- طليعة الأدوية المتماثرة مع الأزو(١٨)

تهدف إلى استخدام البلمرات كحامل للدواء من أجل تحريره في القولون، سواء كانت البلمرات طبيعية أو صنعية، فقد درست بلمرات نصف صنعية لتشكيل دواء بلمري مع رباط آزو بين البلمر وجزيء الدواء، واستخدمت كمواد تغليف فوق نواة الدواء حيث يمكن ربطها بشكل مشابه بآزو رديكتاز (موجبات الآزو) في الأمعاء الغليظة.

إن ّ تغليف المحافظ الببتيدية بالبلمرات يرتبط بشكل متصالب مع زمر الآزو الحلقية وهذا بالتالي يحمي الدواء من الهضم في المعدة والاثني عشر. حيث يحدث إرجاع لروابط الآزو في القولون ويتحرر الدواء.

ويبي ّن الجدول(٣)تقييم لبعض أجهزة تحرر الدواء المعتمدة على بلمر الآزو، حيث تحرر الدواء النوعي في القولون مع ملخص للنتائج الحاصلة.(20) (18) (109)

الجدول ٣: تقييم لبعض أنظمة تحرر الدواء المعتمدة على بلمر الآزو.

بلمر الآزو	الجرعة المحضرة	الدواء المستهدف	النمط المدروس في الزجاج / الجسم	ملخص النتائج الحاصلة

تمائم البلمرات من ستيرين مع ٢ هيدروكسي ايثيل ميتاأكريلات	تلبيس الكبسولات	فازوبرسين الأنسولين	الكلاب / الفئران	هذه الكبسولات تظهر استجابات حيوية وصفية لهذه الهرمونات الببتيدية في الكلب مع أنّها تختلف بشكل كمي
هلامات مائية محضرة لتمام البلمر مع ٢- هيدروكسي ايثيل ميتاأكريلات مع ٤- ميتاكربوكسي مع الآزو بنزين	هيدروجل	٥- فلورو يوراسيل	الزجاج	تحرر الدواء أسرع وأعظم في الوسط الغائطي للإنسان مقارنة مع الوسط المعدي والسوائل المعدية
بولي نوريتان المجزأ	التلبيس فوق الكريات	بوديزونيد	الفأر	هذا التلبيس آزو – مع البلمر للحبيبات مفيد في توجيه البوديزونيد إلى القولون لتقديم الشفاء الأمثل لالتهاب القولون المتهيج
أرومة الآزو المرتبط مغلّف بالأورتوان المشابه	الفيلم القابل للتقويض	5-ASA	في الزجاج تقويض الأفلام بوجود العصيات اللبنية	.ه الأفلام تقوّض بواسطة مرجعات الآزو – ونفوذية 5-ASA المعطية للفيلم أعلى بكثير من الشواهد

٤-٣- أنظمة عديدات السكاريد .Polysaccharied

إنّ استخدام البولي سكاريدات الطبيعية له أهمية كبيرة في استهداف الدواء القولوني حيث أنّها متوفرة ولها توافرية وسعة وغيرمكلفة وتوجد بتراكيب متنوعة لخصائص مختلفة يمكن تعديلها بسهولة كيميائياً وحيوياً كما أنّها ثابتة إلى حدّ كبير وأمينة، وغير سامة، ومحبة للماء ومشكلة للهلام، بالإضافة إلى أنّها قابلة للتقويض الحيوي، وهي تتضمّن عديدات السكاريدات الطبيعية والتي نحصل عليها من النبات صمغ (الغوار – الدينوين) أو حيواني (الشيتوزان، سلفات الكوندوروتين) الألجين (الألجينات)، جرثومي (ديكستران) ويستطيع تقويضها بالفلورا الجرثومية القولونية إلى سكاكر بسيطة، وفيما يلي جدول بأصنافها.

الجدول ٤: عديدات السكاريد المدروسة لتحرر الدواء النوعي في القولون مع جرعاته.(20) (18)

عديدات السكاريد المدروسة	الأدوية المستعملة	الأشكال الجرعية المحضرة	في الزجاج / الحيوية	أداء هذه الأجهزة
الشيتوزان	٥-(٦) كاربوكسي فلوروسيل (CF)	تلبيس داخلي كبسولات الشيتوزان	في الزجاج	تحرر قليل من CF في أعلى القناة الهضمية ١٠٠% من تحرر الدواء في ٣٣% من المحتوى الأعوري خلال ٤ ساعات من الانحلال
مشتقات الشيتوزان سوكسينات فتالات الشيتوزان	ديكلوفنياك الصوديوم	كقوالب	في الزجاج	نقصان في تحرر الدواء في الأوساط الحامضة وتحسن الانحلال في الأوساط القلوية
البكتين (استعمال كملح للكالسيوم)	اندوميتاسين	قوالب	في الزجاج	سرعة تحرر الدواء في محتوى الأعور للجرذ كان 60.8 ± 15.7 % بالمقارنة مع % 4.9 ± 1.1 في الشواهد
أميدات البكتين	باراسيتامول	أقراص المطرس	في الزجاج	هذه القوالب غير مناسبة للأدوية المستهدفة للقولون
أميدات البكتين مع بكتينات الكالسيوم	روبيفاسين	أقراص المطرس مع ايثيل السلولوز وا إضافات قوالب الدواء	في الزجاج	أميدات البكتين تكون أكثر عرضة للإنزيمات الحالّة للبكتين مقارنة مع بكتينات الكالسيوم وا ٍن إضافة الايثيل سلولوز يزيد من قوة الأقراص وسرعة الانحلال وتلبيس هذه الأشكال بالإيدراجيت L-100 ينقص من تحرر الدواء أعلى القناة الهضمية بدون التأثير على قابلية التقويض الإنزيمية
سلفات الكوندريوتين ذو الارتباط المتصالب	اندوميتاسين	أقراص المطرس	في الزجاج	كلما ازدادت الأربطة المتصالبة كلما نقص تحرر الدواء

ألجينات كملح كلسي	5-ASA	كريات مضاعفة التلبيس	في الزجاج	في الوسط القلوي ،الكريات الملبسة داخلياً تنتبج لتزيد من قوة الفيلم ،والذي يؤدي إلى تحرر انفجاري للدواء

أ-**البكتين** Pectin

-**المصدر:** هو خليط معقد من عديد السكاريد يشكل حوالي ثلث المادة الجافة لجدار الخلية في النباتات الراقية والنسب الأقل من هذه المواد في جدار الخلايا العشبية.

تعتمد قدرة البكتين في تشكيل الهلام على الوزن الجزيئي، درجة الأسترة ومصدره، فقشر التفاح يحوي ١٠-١٥% من البكتين على حين الحمضيات ٢٠-٣٠% ومن وجهة النظر التطبيقية فإن البكتينات الحامضية والتفاحية متكافئة.

البنية الكيميائية: البكتين عديد السكار يد خطي، يختلف محتوى الوحدات أو الوزن الجزيئي من جزيء إلى آخر حسب المصدر والشروط المطبقة أثناء العزل، على الرغم من أنه اكتشف منذ ٢٠٠ سنة إلا أن تركيبه ليس مفهوم إلى حد كامل لأن البكتين يتغير خلال العزل من النباتات والتخزين وأثناء تصنيع المادة النباتية بالإضافة إلى وجود مكونات رئيسية تصاحبه تجعله غير نقي تماماً ، حيث يتكون رئيسياً من وحدات حمض الغلاكتورونيك الميمن المرتبط بسلاسل ذات أربطة α-١-٤-غليكوزيدية، هذه الأحماض لها زمر كربوكسيل يوجد بعضها بشكل طبيعي كاسترات الميثيل وبعضها الآخر يعالج كيميائياً مع الأمونيا لتعطي زمر كاربوكساميد. وفيما يلي الشكل(١١) الذي يبين بنية البكتين:

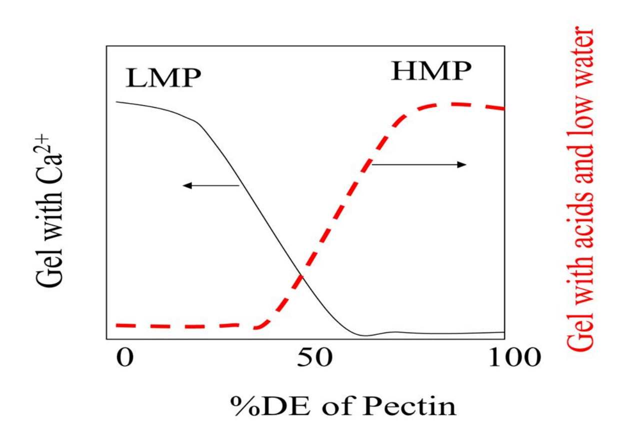
يحوي البكتين عدة مئات إلى ألف وحدة سكاريد في قالب يشبه السلسلة وهذا يوافق وزن جزيئي من ٥٠-١٥٠ ألف دالتون

الشكل ١٢:الصيغة البنيوية للبكتين(83)

درجة الأسترة: إن سلسلة حمض الغلاكتورونيك تؤستر جزئياً مع زمر الميثيل والزمر الحمضية الحرة تتعدل جزئياً أو كلياً بالصوديوم أو البوتاسيوم أو أيونات الأمونيوم ومعدل الزمر المؤسترة يعبر عنها بـ DE.ويبين الشكل (١٣)انواع البكتين من حيث مجموعات الميتوكسيل:

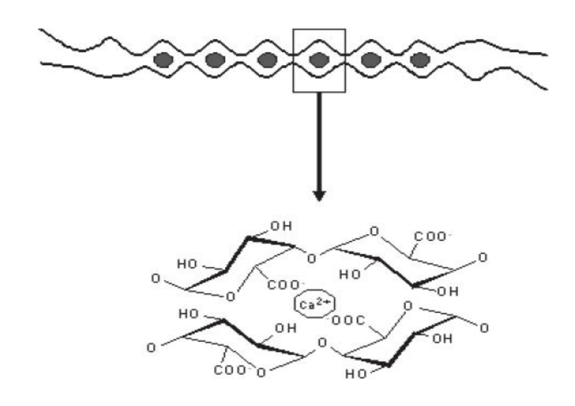
البكتينات عالية الميتوكسيل: تنحل بالماء الساخن وتحوي غالباً الدكستروز كعامل تبعثر لمنع التكتل ويتشكل الهلام ضمن PH=٣ وهلامياتها عكوسة حرارياً.

البكتينات منخفضة الميتوكسيل: هلامياتها مستقلة عن المحتوى السكري وليست حساسة للـ PH وتحتاج إلى مقدار مضبوط من الكالسيوم أو الشرجبيات ثنائية التكافؤ للتهلم.



الشكل ١٣ البكتينات المنخفضة والعالية الميتوكسيل

آلية التهلم لـ LM: تعتمد رئيسياً على نموذج علبة البيض وهي تتضمن مناطق اتصال جانب إلى جانب لترابط الغلاكتورونيداز بينما المتتاليات النوعية وحيد الجزيء من gal في السلاسل المجاورة أو المتوازية ترتبط بين الجزيئات بروابط أيونية وساكنة كهربائياً. ويمثل الشكل(١٣) التالي ارتباط الكالسيوم إلى متتاليات عديد الغالاكتورينات – ثنائي قشر البيض – كهف أو جوف قشر البيض



3 Schematic representation of calcium binding to polygalactoronate sequences: 'egg box' dimer and 'egg-box' cavity (adapted from Axelos & Thibault, 1991).

الشكل ١٤ :نموذج جوف قشر البيض(٨٣)

الخصائص العامة للبكتينات:

– البكتينات منحلة بالماء وفي المعادن القلوية من الشرجبات الوحيدة التكافؤ، بينما الشرجبات الثنائية والثلاثية التكافؤ ضعيفة الانحلال أو غير منحلة، وعند إضافة البكتين إلى الماء يميل بسرعة إلى الإماهة وتتشكل كتل تحتوي على جيوب نصف جافة من البكتين الموجود في غلاف خارجي عالي الإماهة ثم تنحل هذه الكتل بعد ذلك بشكل بطيء ولمنع تشكل الكتل نقوم بخلط البكتين الجاف مع حامل قابل للانحلال بالماء أو استعمال بكتين تكون قابليته للانتثار والتبعثر عالية عبر معالجة نوعية خلال تصنيعه.(١٩) (١٠٠)

التطبيقات الصيدلانية و الدوائية للبكتين:

إن بكتين وبكتينات الكالسيوم تقوّض بالإنزيمات الحالّة للبكتين القولونية فتؤخر تحرر الدواء في أعلى القناة الهضمية لأنها تقوّض بالإنزيمات المعدية أو المعوية لعدم قدرته على الانحلال في تلك البيئة لذلك استعمل البكتين كسواغ في أشكال دوائية كثيرة مثل تلبيس الفيلم في جهاز تحرر نوعي في القولون عندما مُزج مع الايثيل سلولوز وفي جهاز تحرر مجهري الجزيئات في المستحضرات العينية والرقع patches على الأدمة في نمط القالب لما لها من قوة عالية كمادة بلمرية محبة للماء في جهازتحرر المطرس المضبوط التحرر ولكن حلوليته المائية تؤدي إلى تحرر سريع ومبكر للدواء ولإنقاص الحلولية العالية للبكتين يعالج بالتعديل الكيميائي بدون التأثير على خواص التقويض الحيوي المفضلة وهذا التعديل يمكن أن يتم بالتصبن المحرّض بالأحماض المعدنية والأسس وأملاح الأحماض الضعيفة والإنزيمات وأنظمة الأمونيوم المركزة والأمينات الأليفاتية البدئية.

كما وأن أملاح البكتين الكلسية تنقص الحلولية لذلك يستخدم الكالسيوم في تحضير أقراص المطرس، وأعطت هذه قوة أكثر عند تطبيقها في أنظمة الدواء المستهدف في القولون، وأكثر من ذلك فإن الأربطة المتصالبة للبكتين مع الكالسيوم تثبط تحرر الدواء من كريات البكتين بتثبيط كلا الانحلال والانتباج لهذه الأجهزة.(٧٧)

-**دوائياً :**

* يؤثر البكتين لحد مرغوب على إنقاص مستويات الكولسترول في الدم حيث أن تناول ٦غ من البكتين في اليوم ضروري لهذه الغاية.

* يعمل البكتين كمادة واقية بشكل طبيعي ضدالانسمام بالشارجبات السامة فهو فعّال في نزع الرصاص والزئبق من القناة الهضمية والأعضاء التنفسية .

*عندما يحقن وريدياً يقصّر البكتين من زمن التخثر للدم المسحوب وهو مفيد في ضبط النزف الموضعي.

* يستخدم مع الغرويات الأخرى لعلاج الإسهال عند الأطفال والولدان مع أن له تأثير قاتل للجراثيم لكن هذه النظرية لم تدّعم بالاختبارات المخبرية.

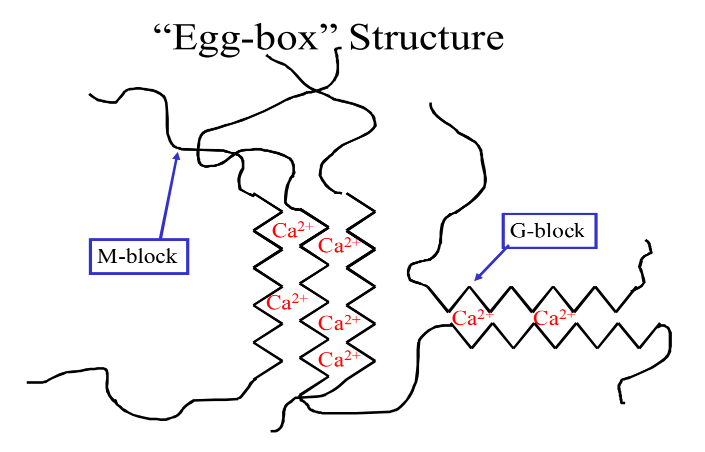
ب- الألجينات:

هي من عديدات السكاريد المكوّن بشكل طبيعي من نمطين من حمض اليورونيك الذي يقدم بزمره الكاربوكسيلية شحنات سلبية للألجينات وتحتوي أيضاً على وحدات من المارونيك والغلوكورونيك واها وزن جزيئي عالي يتراوح بين ٢٠-٦٠٠ كيلو دالتون.

تنحل ألجينات الصوديوم في الماء بينما ألجينات الكالسيوم تشكل الهلام حيث يتفاعل الكالسيوم مع المتتاليات المتجانسة الغلوكورونيك مشكلاً ترتيب متوازي للسلاسل ينجم عنه احتجاز الكالسيوم ضمن الفاصل المتولد عن وحدات الغلوكورونيك لقطعتين متميزتين وهذا الترتيب يوصف بنموذج "علبة البيض" حيث يتشكل الهلام حتى في التراكيز المنخفضة تحت ١% بشكل منفصل عن التفاعل مع الكالسيوم، وتشكل الألجينات معقدات مع عديدات الشارجبات مثل عديد ايتلين إمين، الشيتوزان، أو ببيتيدات أساسية مثل عديد الليزين وعديد الآرجين. (81) (80) (110)

وتنتج عادة جزيئات الألجينات بإسقاط محلول ألجينات الصوديوم إلى محلول كلوريد الكالسيوم فتتشكل الهلامة آنياً وتكون رؤوس الهلام بقطر يعتمد على حجم القطرة التي سقطت في محلول الكالسيوم. أما الجزيئات الأصغر فلها حجم ١-٥ مكرون نحصل عليها باستعمال تقنية معقدة تسمح بالتحلق لألجينات الصوديوم ضمن محلول كلوريد الكالسيوم والصعوبة الرئيسية هي إنقاص الأبعاد لحجم الجزيء بهذه الطريقة.

وللحصول على جزيئات الألجينات بحجم ٣٠٠ نانومتر نقوم بالحل المائي لمحلول ألجينات الصوديوم ويثار التهلم بإضافة تركيز منخفض من الكالسيوم فيؤدي إلى تشكيل عناقيد غير مرئية لهلام الألجينات نستطيع مراقبتها بقياس اللزوجية والعناقيد المتشكلة نلاحظها بالعبور عبر المجهر الالكتروني بعد التلوين السلبي. هذا وتنوعات حجم الجزيء وتراكيبه المختلفة ولزوجيته استعملت في تعديل تحرر الدواء لأنها تؤثر على الانتباج والتآكل وتحرر الدواء من الأقراص(نمط المطرس خاصة في pH معتدلة) ,وفيما يلي الشكل الذي يوضح بنية الألجينات



الشكل ١٥:البنية الكيميائية للألجينات107

التطبيقات الصيدلانية للألجينات :

تستعمل كمثبتات في المستحلبات ومفككة في الأقراص وهلامياتها تطبق لتحضير المطارس والأفلام والكريات pellets والجزيئات المجهرية وجزيئات النانو حيث أن الكريات الألجينية الحاملة للدواء في الطبقات الداخلية والخارجية تحمي الدواء في سائل المعدة فلا يتحرر بينما يكون في التحرر ثنائي الطور خطي في الساعات الأربعة الأولى ثم يتبعها مرحلة خطية أخرى عندما يتغير وسط الانحلال في السائل المعدي .

دُرست جزيئات النانو الألجينية في الأدوية المضادة للتدرن عند الفئران فتبين أن جرعة فموية مفردة تعطي تراكيز دوائية علاجية في بلازما الدم خلال ٧-١١ يوم وفي أعضاء مثل الرئتين الكبد- الطحال - ومقارنة مع الدواء الحر في التدرن الميكروباكتريا الخامج للفأر تبين أن ثلاث جرعات فموية من جزيئات النانو متباعدة بفاصل ١٥ يوم تعطي شفاء من الجراثيم تام في أعضاء محددة مقابل ٤٥ جرعة تقليدية من الدواء الحر.

ج -السلولوز:

المكوّن الرئيسي الهيكلي لجدر الخلايا في النباتات، وهو البلمر العضوي الأكثر توفراً، وهو عديد سكاريد خطي، غير متفرع ،يشتمل على وحدات غلوكوز الميمن ذو الارتباط B-١-٤، وجزيئات سلولوزية موازيةكثيرة تشكل ألياف مجهرية بلورية قوية ميكانيكياً ومقاومة لحد عالي الهجمات الإنزيمية.

- غير منحل بالماء وغير قابل للهضم في جسم الإنسان وفيما يلي بنية السلولوز

الشكل ١٦: البنية الكيميائية للسيلوز(107)

يمكن تصنيع المشتقات السلولوزية بالاسترة مثل (HPMC, CMC) والاسترة المتصالبة (نترات السلولوز، أسيتات السلولوز، فتالات السلولوز)، وقد أجريت دراسة قامت على مشاركة ايترين سلولوزيين هما CMC وHPMC كجزيء حامل بوليميري في أقراص المطرس المضبوط التحرر لدواء منحل هو الديلتيازم ووجد أن كل بوليمير يحافظ بدوره على تحرر الدواء لفترة مديدة من الزمن والأكثر أهمية أن الخليطين من هذين البولميرين في نمط المطرس يمكّن حرائك تحرر الدواء ذات النمط الصفري في pH=4.5 و pH=6.8.

– في المطرس وحيد الطبقة يبدي المطرس مع HPMC أشكال انحلالية مشابهة لجهاز المضخة الحلولية للغليبنيزيد وهو دواء ذو انحلالية منخفضة وأبعد من ذلك يكون للمطرس HPMC تركيب هلامي أقوى من المصنوع من أكسيد عديد الايثلين والذي يقدم أداء أعلى في الزجاج بالمقارنة مع مقاومة المطرس للتخرب ضمن القناة الهضمية

د–الكاراجينات

اسم مشتق من عديدات السكاريد الكبريتية ذات الوزن الجزيئي العالي نحصل عليها من أنواع من أعشاب البحر الحمراء التي تخص زمرة Chondrus Crisps وهذه الكاراجينات لا تهضم في جسم الإنسان ويعطي فقط كتلة غذائية ويوجد ثلاثة أنماط أساسية من الكارجينات تركيبها الكيميائي ظاهر في الشكل التالي.

الشكل ١٧: البنية الكيميائية للكاراجينات(١٠٧)

و–صمغ الكزانتان

المصدر: جرثومي:ينتج من تخمر المستنبتات النقية للكربوهيدرات باستخدام الجراثيم سلبية الغرام من نوع Xanthamonas campestris

البنية الكيميائية: يشبه السلولوز، عديد الغلوكوز ١-٤-B مع فروع ثلاثية السكاريد وعلى وحدات متبادلة من المونومير تحمل حمض الكاربوكسيليك.

الخصائص الوظيفية: منحل بالماء، لزج ،غير هلامي، اللزوجة تعتمد بشكل قليل على درجة الحرارة.

الاستعمالات الصيدلانية: يستعمل بشكل واسع كعامل معلق ومثبت ورافع للزوجية وفي صنع أقراص المطرس ذات التحرر المديد ويعتبر عامل مثخن للقوام في صناعة الشامبو ولايتأثر كثيراً بقيم الباهاء ودرجة الحرارة وفيما يلي البنية الكيميائية للكزانتان.

الشكل ١٨: البنية الكيميائية لصمغ الكزانتان(١٠٧)

استعملت عديدات السكاريد السابقة بنجاح وخاصة ذات المنشأ النباتي في تصنيع أشكال جرعية لتؤدي وظائف متخصصة لتحسين تحرر الدواء لأن أدوية كثيرة حديثة لها حرائك دوائية وخصائص فيزيوكيميائية غير مرغوب بها وخاصة الأشكال ذات التحرر المضبوط في النمط القالبي مثل الجزيئات المجهرية، وحيدات المطرس، والهلام المائي ذو الأربطة المتصالبة على حين السلولوز والمشتقات من النشاء نصف التركيبية استعملت في الأشكال الجرعية التقليدية و هي تحت الاستقصاء.

خامساً – الفطور Common Mycotic Infection

٥-١- تعريف الفطر Definition

الفطور هي عبارة عن حقيقيات النوى eukaryotes تحتوي كل خلية فيها على نواة واحدة على الأقل تكون محاطة بغشاء نوويnuclear membrane وشبكة اندوبلاسميةendoplasmic ميتوكاندريةmitochondria وجهاز افرازيsecretory apparatus وتمتلك الخلية أو القطعة غشاء بلاسمي محاط بجدار خلوي .ويمتلك هذا الجدار بنية معقدة متعددة الطبقات تتألف بشكل ريئسي من عديدات السكاريد ٨٠% مرتبطة مع عديدات الببتيد٥-١٠% ،ليبيدات٧-١٠% ،أصبغة وأملاح معدنية٥% .يختلف تركيب عديدات السكاكر حسب الفطر وغالباً نصادف سكر المانان ،لغاوكان ،السللوز أو الكيتين ويمكن أن يتكون الجدار أحياناً من عدة سكاكر مختلفة مثل الرامنوز والمانوز أو المانوز والأرابينوز وحمض الغلاكتورونيك وهي كائنات لا تستطيع صنع غذاءها العضوي كالنباتات التي تقوم

بالتركيب الضوئي ولا يحصل فيها انقساميؤدي على التمايز إلى عضو أو نسيج والوحدة التركيبية الأساسية فيها هي الهيفا Hyphae : وهي سلسلة من خلايا أنبوبية تشبه السوط مفردة ومستقلة بذاتها .

٥-٢ تصنيف الانتانات الفطرية Classification of fungal Infection

لوحظ في العقدين الماضيين تغير في نموذج الانتانات الفطرية عند الانسان، وقد اعتمد التصنيف على المظهر أكثر من اعتماده على خصائص التغذية أو الخصائص الكيميائية الحيوية حيث توجد٥٠،٠٠٠ إلى ٢٥٠،٠٠٠ فقط ٥٠٠ نوع منها ممرضة عند الإنسان و ١٠٠ نوع فقط قادر على إحداث المرض عند الأشخاص المثبطين مناعياً .

ويصنف الانتان الفطري تبعاً للموقع البدئي للإنتان إلى:

٥-٢-١- الانتانات الفطرية السطحية Superficial Infections

٢-١-١- النخالة المبرقشة Pityriasis Versicolor

٢-١-٢- السعفة السوداء Tina nigra

٢-١-٣- البصرة السوداء Black piedra

٢-١-٤- البصرة البيضاء White peidra

وكلها تشخص بالمنظر المجهري وتعالج بسرعة بالمستحضرات الموضعية .

٥-٢-٢- الانتانات الفطرية الجلدية Cutoneous infections

- انتانات الجلد وملحقاته الأظافر والشعر.
- ٢٠ نوع من الفطور الجلدية تسبب داء ringworm

٥-٢-٣- الانتانات الفطرية تحت الجلدية Subcutoneous infections

وهي عبارة عن انتانات تحت الجلد، أكثر من ٣٥ نوع تسبب مرض التهابي مزمن في النسيج تحت الجلد والطرق اللمفاوية مثالها داء الشعريات المبوغة sporotricosis وهي آفة متقرحة في مكان دخولها يعقبها عقيدات متعددة تنجم عن فطور ثنائية الشكل هي المبوغات الشنكية sporotrix schenckii.

٥-٢-٤- الانتانات الفطرية الجهازيةSystemic-fungal infections

غير شائعة في حالة المناعة الطبيعية العالية، تشمل الحواجز الفيزيائية – الجلد – الأغشية المخاطية تنمو في درجة حرارة أقل من ٣٧°C.

داء المكورات الخبيئة Coccidiodomycosis، داء النسوجات Histoplasosis، داء Blastomycosis

٥-٢-٥- الانتانات الفطرية الانتهازية Opportunistic-Mycoses

- لا تسبب بشكل طبيعي المرض عند الأشخاص الأصحاء.
- تسبب المرض فقط عند الأشخاص المثبطين مناعياً .
- تحدث الوظيفة المناعية المضعفة بسبب :

_العوز المناعي الموروث.

– الأدوية التي تثبط الجهاز المناعي (المعالجة الكيميائية للسرطان – الستيروئيدات القشرية –الأدوية ذات الرفض المناعي).

– المعالجة الاشعاعية ،الايدز، السرطان، الداء السكري، تقدم العمر، سوء التغذية malnutrition.

الانتانات الفطرية الانتهازية الأكثر شيوعاً :

٢-٥-١- داء المبيضات Candidiasis

٢ -٥-٢- داء الرشاشيات Aspergillosis

٢-٥-٣- المكورات الخبيئة Cryptococcosis

٢-٥-٥- المتكيس الرئوي الكاريني Pneumocyctis carinii

٢-٥-٦- الفطر المخاطي Zygomycosis

٥-٣- داء المبيضات Candidacies

يدعى أيضاً باسم داء مونيليا Moniliasisأو داء أوديوم Oidiumوهو فطر خمائري ذو تطفل رمّي للجلد والمخاطيات قد ينقلب إلى تطفل ممرض في بعض الشروط ويسبب إصابات حادة أو مزمنة للجلد والمخاطيات وبشكل نادر تكون حشوية معممة.

المبيضات البيض من أفراد الفلورا الجرثومية البشرية الداخلية توجد في القناة الهضمية، الطرق التنفسية، جوف الفم، المهبل ويمكن للصادات الواسعة الطيف أن تبدل الفلورا الهضمية أو عند الأذية المخاطية، تغزو المبيضات البيض الجهاز الهضمي،وعلى الرغم من أن الجلد والحواجز المخاطية تشكلحواجز طبيعية فعّالة، لكن يؤدي التخريب بواسطة القثاطر ولاسيما القثاطر الوريدية إلى دخول المبيضات البيض إلى مجرى الدم، ويبقى داء المبيضات البيض المهبلي هو الانتان السريري الأكثر شيوعاً .

– العوامل الموضعية الـ pH، تركيز الغلوكوز، ذو أهمية في حدوث الانتان.

– **الاستجابة المناعية**:Immune Response

–اللمفاويات المفعّلة بالستوكين تثبط نمو المبيضات.

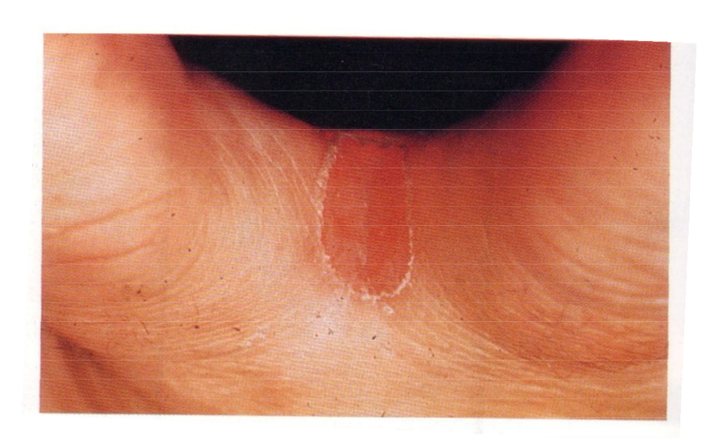
– المرضى ذو الخلل في وظيفة البلعمة وعوز الميلوبيروكسداز يكون في خطر من داء المبيضات المنتشر disseminate والمميت fatal

– المقاومة للانتان الفطري الغازي يتوسطه الخلايا البالعة والمتممة والأضداد مع أن CMI (المثبط لنمو الجراثيم) يلعب دور أساسي.

٣-١- أعراض داء المبيضات البيض

يسمى الداء السلاقي وهي بقع أبيض كريمي أو حمراءعلى اللسان ملتهبة وأحياناً حمراء قاتمة وعلى بطانة الفم أو في البلعوم،وحين يكون الانتان في مجرى الدم يمكن أن يصيب الكليتين، القلب، الرئتين، العيون، أو أعضاء أخرى.

المبيضات البيض بين الأصلبع



السلاق الفموي

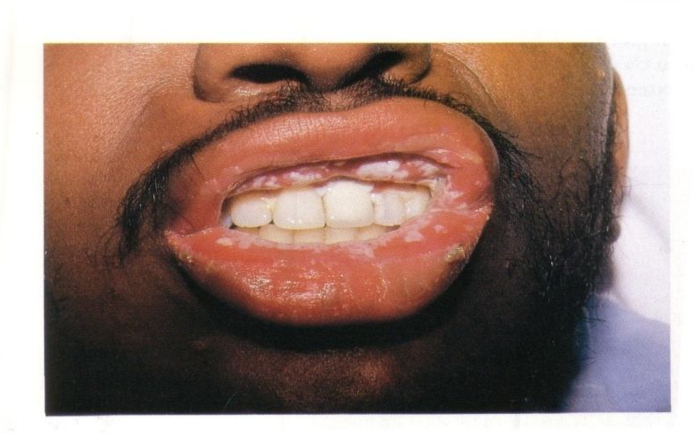


Figure 4.3 Candidosis, thrush.

الشكل ١٨:فطر المبيضات البيض الفموي(الداء السلاقي)وبين الأصابع(١٠٦)

٣-٢- العوامل الخطرة في داء المبيضات Risk Factors for Candidiasis

١- حالة ما بعد الجراحة.

٢- العلاج الكيميائي السام للخلايا السرطانية Cytotoxic cancer chemotherapy

٣- المعالجة بالصادات الحيوية.

٤- الحروق.

٥- الإدمان الدوائي والمخدرات.

٦-إصابة القناة الهضمية.

٣-٣-التشخيص المخبري:

يعتمد التشخيص على الفحص المباشر وعلى عزل الفطر بالزرع لتحديد ذاتيته ونوعه ولا نستطيع الحكم على الإصابة الفطرية إلا ضمن الشروط الثلاث الآتية:

١- أن يكون الفطر هو الغالب في التشخيص (فحص مباشر وزرع).

٢- أن يظهر الفطر دائماً إذا كررنا الفحص والزرع.

٣- أن تتطابق الأعراض المرضية السريرية مع ظهور الفطر.

٣-٣-١- الفحص المباشر

نلون المحضر بأزرق الميثلين أو بملون غرام فتظهر الخمائر المبرعمة إما قليلاً أو بغزارة وهي عبارة عن أشكال مدورة أو بيضوية بقطر ٢-٤- مكرون ذات نهايات مدورة وغلاف رقيق أو قد لاتترافق بخيوط لنسيج فطري مقسّم بحواجز بأطوال مختلفة.

العينة المأخوذة	**أنواع فطور المبيضات المسببة**	**الإصابة المرضية**
١- إصابات فطرية جلدية: المذح (فخذي -حول الشرج - صفني - اربي - فوتي - ابطي) الصماغ داء الفطر الناشب خراج تحت الجلد وخراجات عامة	المبيضات البيض Candida Albicans Candida Albicans Candida Albicans C. Parakrusei	الوسوف مسحة القيح
٢- إصابة فطرية للمخاطيات السلاق الفموي التهاب المهبل التهاب الحشف	C. Albicans C. Tropicalis C. krusei	مسحة
٣- إصابة فطرية هضمية إصابة معوية إصابة صفراوية	C. Albicans C. Tropicalis	البراز، مسحة شرجية تنبيب عفجي بزل الحويصل الصفراوي
٤- إصابة فطرية للقصبات والرئتين	C. Albicans C. Tropicalis C. Pseudotropicalis	القشع، مفرزات القصبات
٥- إصابة فطرية حشوية خراجات دماغية خراجات كلوية تسمم الدم التهاب سائل الجنب	C. Albicans C. Para Krusei C. Trpicalis C. Guilliermondii	السائل الدماغي الشوكي البول الدم

ويعتبر وجود شكل خمائري وخيوط فطرية في المحضر نفسه دليل قاطع على وجود خمائر من جنس المبيضات .

وتتم رؤية هذه الأشكال في العينات المختلفة بعد تطبيق الإجراءات التالية : ١١٢

أ- تلوين اللطاخات بملون غرام ،أو زرقة الميتلين

ب- إجراء فحص عبيط للقيح أو البراز أو السوائل الفيزيولوجية .

ج- تشفيف الوسوف والأظافر بتسخينها ضمن البوتاس ومن ثم فحصها .

د- تلوين المقاطع النسيجية بملون PAS أ ملون HEMALUN .

ويجب التأكيد على وجود عدد كبير من العناصر الفطرية عند تقرير إيجابية الفحص المباشر لأن العدد القليل يمكن أن ينجم عن تلوث طارئ وبالتالي يسبب تشخيص خاطئ.

ثانياً : الزرع وتحديد الصفات الشكلية والكيميائية الحيوية:

يتم عزل هذه الخمائر باستخدام وسطين زرعيين،الوسط الأول هو وسط سابورو الذي يحتوي على كل من الجيلوز والغلوكوز والكلورامفينكول ويصلح هذا الوسط لعزل كافة الخمائر .أما الوسط الآخر فهو سابورو الذي يحتوي أيضاً على الكلورامفينكول والأكتديون ويصلح هذا الوسط لعزل الفطور التي تنتمي لجنس المبييضات .

بعد عزل الفطور على أوساط سابورو نعيد زرعها على وسط PCB الحاوي على البطاطا والجزر والصفراء ، حيث تزرع بعمق ٢ Mm تحت سطح الجيلوز . وتحضن الأنابيب المزروعة بدرجة حرارة ٣٧ درجة مئوية ، درجة الحرارة المثلى للنمو ، ويجب عدم إغلاق الأنابيب بشكل محكم وذلك للسماح بالتهوية اللازمة ، نأخذ بعد ٢٤-٤٨ ساعة من الزرع جزءاً من الجيلوز ن من المنطقة التي يلاحظ عيانياً وجود الخيوط فيها ونسحقه بين صفيحة وساترة ونفحص بمجهر متباين الأطوار.

تمتاز جميع فطور المبيضات بامتلاكها لشكل خيطي ،عبارة عن نسيج فطري حقيقي أو كاذب ، حيث تتوزع أبواغ متبرعمة بشكل غير منتظم حول الخيوط الفطرية .بالإضافة لذلك يمتاز نوع المبيضات البيض بوجود أبواغ خفية انتهائية أو جانبية ،مدورة أو بيضوية ويتراوح قطرها بين ٦-١٢ مكرومتر. تمتاز الأبواغ الخبيئة بامتلاكها لجدار ثخين وعاكس للضوء .

يعتمد تشخيص المبيضات البيض على وجود أبواغ خفية على وسط PCBو على إعطاء هذه الخمائر لتفاعل تخيط إيجابي حيث يلاحظ ظهور خيوط بعد ساعة من الزرع في السيروم والحضن بدرجة ٣٧ درجة مئوية .

بتم تشخيص الأنواع الأخرى اعتماداً على تحديد صفاتها الكيميائية الحيوية مثل تمثل السكاكر ،الحساسية للأكتديون إرجاع التيترازوليوم ، وتفاعلات تخمر السكاكر . يتم الحصول على النتيجة خلال ٢٤-٤٨ ساعة .

٣-٣-٢التشخيص البيولوجي :

يعتمد التشخيص البيولوجي على رؤية الخمائر والخيوط في الفحص العبيط ،سواء أكان باستخدام البوتاس ١٠% أولاً ،أو بتلوين غرام ١١١.

تعتبر المزارع ضرورية ،حيث نستخدم أوساط سابورو أو وسط Mycosel حيث تنمو الخمائر على الأوساط السابقة خلال مدة تتراوح بين ٢٤-٤٨ ساعة بحرارة المخبر ويمكن أن يتطلب نمو هذه المستعمرات عدة أيام في بعض

الحالات .ويعتبر وسط البطاطا والجزر PCB الوسط الوحيد الذي يسمح برؤية الشكال المقاومة ذات الجدار المضاعف والتي تسمى الأبواغ الخبيئة

يتم أخذ العينات لكشف وجود الخمائر فيها وفقاً لمكان الإصابة حيث نأخذ مسحة من الأغشية المخاطية أو برادةالأظافر أو مسحة من القيح في حال وجوده أو الخزعة في حال الإصابة العميقة أو الجهازية

٣-٣-٣-التشخيص المناعي : ١١٢

يعتمد هذا التشخيص على نوعين من التفاعلات ١١٠ تفاعلات مصلية وتفاعلات التألق المناعي

أ- باستخدام التفاعلات المصلية : تستعمل للكشف عن داء المبيضات العميق والدموي وذلك باستخدام تفاعلات الانتشار المناعي في الجيلوز - الرحلان الكهربائي والالكتروسينيراز electrosynerase .

ب- باستخدام تفاعلات التألق المناعي :

يكون التفاعل إيجابياً إذا كانت النسبة أعلى من ١/٤٠وا ٕذا تراوحت النسبة بين ١/٦٠ و ١/٢٨٠ فإن هذه النتيجة توجه نحو تشخيص داء الميسضات الدموي أو الجهازي في هذهى الحالة يجب مراقبة ارتفاع الأضداد

هذا وقد كشفت الأنواع المختلفة لجنس المبيضات وجود ٧٨ مستضد منها مقاوم للحرارة ومنها ما هو حساس للحرارة . يوجد نمطان مصليان للمنبيضات البيض A،B

يزرع العنصر المرضي على وسط سابورو المضاف إليه الصادات الحيوية (مثلاً الكلورامفينكول) وبدرجة حرارة ٢٥-٣٠ وخلال ٢٤-٤٨ساعة فيعطي مستعمرات بيضاء خمائرية الشكل وا ٕذا كانت العينة من الجلد يضاف للوسط اكتيدون.

وتقسم الأوساط المستخدمة للزرع إلى ثلاثة زمر :

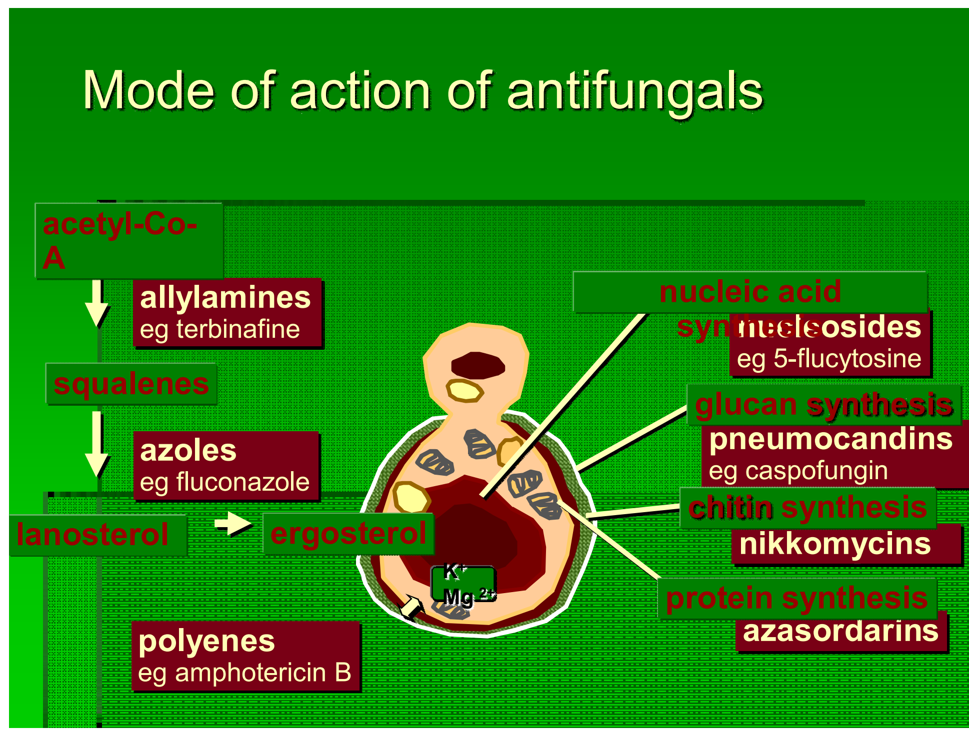
١-وسط العزل البدئي primary isolation (وسط سابورو مع الآغار والدكستروز)

٢-وسط لتحديد شكل الفطر for morphology (ذرة آغار مع التوين)

٣-وسط لتحديد الخصائص الكيميائية الحيوية للفطر media for biochemical (كازئين،تيروزين،كزانتين مع الآغار)

سادساً – الأدوية المضادة للفطور Antifungals drugs

تعمل مضادات الفطور على خاصية وجود الاختلاف بين الخلايا الثدية والخلايا الفطرية لقتل المتعضيات الفطرية بدون التأثير المؤذي للمضيف،حيث أن الخلايا الفطرية وخلايا الإنسان متماثلة من الناحية الصبغية ولا تشبه الجراثيم لذلك نجد صعوبة كبيرة في جعل مضادات الفطور تستهدف الخلايا الفطرية بدون خلايا الإنسان سيما وأن لمضادات الفطور تأثيرات جانبية وبعضها إن لم تستعمل بشكل آمن فهي مهددة للحياة، وهناك عدة أصناف من مضادات الفطور :ويوضح الشكل التالي آلية عمل مضادات الفطور المختلفة:



الشكل ١٩: آلية عمل مضادات الفطور(١٠٩)

٦-١- مضادات الفطور Polyene Antifungals

وهي جزيئات دائرية تحوي على قسم محب للماء وقسم كاره للماء وهذا يجعل البولين Amphoteric molecule وترتبط هذه المركبات مع الستيرولات في غشاء الخلية الفطرية وبشكل أساسي مع الارغوستيرول فتغير درجة حرارة الانتقال عبر الغشاء الخلوي من السائل إلى الشكل الأكثر تبلوراً وكنتيجة فإن محتويات الخلية المحبة للماء ترشح وتموت الخلية، وتكون الخلايا الحيوانية أقل حساسية لأنها تحوي على الكولستيرول بدلاً من الارغوستيرول ومن الأمثلة على هذه الزمرة:

Natamycin-46 Carbons,bind well to ergosterol
Rimocidin
Filipin-35 Carbons,bind to cholesterol
Nystatin
Amphotericin B

٦-٢- مضادات الفطور Allylamines

تثبط مضادات الفطور هذه إنزيم سكوالين ايبوكسيداز وهو إنزيم آخر ضروري لتصنيع الارغوستيرول ومن الأمثلة على هذه الزمرة :

Terbinafine
Amorolfine
Naftifine
Butenafin

٦-٣- مضادات الفطور Echinocandins

تثبط مضادات الفطور هذه تصنيع الغلوكان في جدار الخلية وقد يكون إنزيم &-1,3 ومن الأمثلة على هذه الزمرة:
Anidulafungin
Caspofungin
Micafungin

٦-٤- مضادات الفطور Pyrimidines

Fluorocytosine

٦-5- مضادات الفطور الايمدازولية Imidazole and triazole antifungals

وهي مركبات اصطناعية تصنع من حلقات خماسية واحدة أو أكثر كل منها يحوي ذرتين نتروجين (الايمدازول) أو ثلاث (الترايازول) تعمل كمثبطات للسيتوكروم ٥٤ عبر ارتباطها مع ذرة الحديد على زمرة الهيم الاصطناعية وتتفاعل بعضها مع أغشية الخلية فيؤثر على الإنزيمات الأخرى المر تبطة بالغشاء وأشير إلى أن السيتوكروم أكسيداز هي الهدف البدئي للكيتوكونازول أما التأثيرات الأخرى للأزولات هي زيادة تركيب الحمض الدسم ونزع الإشباع وعند المستويات العالية تخريب الغشاء بشكل مباشر ومن الأمثلة على هذه الزمرة:

Imidazoles
Miconazole
Ktoconazole
Clotrimazol
Econazole
Bifonazole
Butoconazole
Fenticonazole
Isoconazole
Oxiconazole
Sertaconazole
Sulconazole
Tioconazole

Triazoles
Fluconazole
Itraconazole
Ravuconazole

Posaconazole
Voriconazole
Terconazole

- الاختبارات في الزجاج للأدوية المضادة للفطور In vitro testing of antifungal drugs

١- صممت الاختبارات في الزجاج لتحديد المقدار الأدنى من الدواء الازم لتثبيط نمو سلالات الفطور وهو MIC (the minimum inhibitory concentration)في المزارع الفطرية ويستعمل هذا المقدار لتحديد الفعالية النسبية لمختلف المركبات الآزولية ولتحديد السلالات المقاومة للدواء .

٢- لا توجد معايير محددة لنفرق بها بين السلالات المقاومة للدواء ولكن غالباً السلالات التي تحوي MIC اكبر لمركب خاص هي السلالات المقاومة المفحوصة تحت نفس الشروط ويعتمد هذا التفريق على مدى التوافق بين MIC والنتيجة السريرية .

١- جرت عدة محاولات لتقييم العلاقة بين الاختبارات في الزجاج لمضادات الفطور الايمدازولية مع نتائج تطبيقها على أشكال الانتان الحيواني فوجد البعض أن العلاقة ٣/٥ في حين وجد الآخرون أنها ٦/٧

٤- تعزى العلاقة الضعيفة التي نلاحظها أحياناً بين الاختبارات في الزجاج والنتائج السريرية للعلاج بمضادات الفطور الآزولية للاختلاف الهائل لقيم MIC تحت شروط الاختبار الجيد وهذه النتائج تتأثر بعدد من العوامل التقنية منها:

- تركيز الشحنة الفطرية (تركيز الفطر في المزرعة)
- تركيب الوسط
- pH الوسط
- درجة حرارة الحضن ومدة الحضن

والصعوبة الأخرى التي نواجهها أن المركبات الأزولية تسبب غالباً تثبيط جزئي للنمو على مدى واسع من التراكيز فتجعل التحديدات البصرية للنتائج النهائية لـ MIC صعبة.

٥- أوجدت اللجنة الوطنية الأمريكية للمعايير المخبرية السريرية طريقة معيارية لاختبار التحسس لمضادات الفطور والتي يمكن أن نقارن بها الطرق الأخرى وتطبيقاً لها وجدنا أن MIC العالي هو برهان ضعيف على فشل المعالجة والأكثر قبولاً أن MIC للسلالات الأكثر حداثة هي أعلى من السلالات التي حصلنا عليها في وقت مبكر من المعالجة (باستخدام نفس طرق الاختبار).

٦- مع الكيتوكونازول يوجد علاقة ضعيفة بين الاختبارات في الزجاج والنتائج على الانتان الحيواني بالمقارنة مع اختبارات الفلوكونازول وهذا ما دعى إلى وجود هذا البحث.

بعض الأشكال الصيدلانية المتوفرة من مضادات الفطور

{1}Sporanox (Itraconzole) -oral solution -injection -capsules
{2}Nizoral (ketoconazole) -shampoo -skin cream -tablets
{3}Diflucan- (fluconazole) -injection -oral suspension -tablets
{4}Gyne-Lotrimin, Gynix, Lotrimin, Mycelex, Trivagizole (clotrimazole) skincream-lotion -solution -vaginaltablets -vaginalcream -lozenges
{5}Cruex, Miconazole, Desenex Miconazole, M Zole, Micatin, Monistat, Zemycan, (Miconazole) vaginalcream -vaginalsuppositories -skincream -aerosol powder or liquid
{6}Mycostatin, Nilstat, Nyotran, Nystex, Nystop (Nystatin) vaginaltablets -skin cream -lozenges -oralsuspension -tablets

القسم العملي

أولاً –الهدف من البحث Aim of Study

١– تصميم أشكال جرعية من كريات بكتينات الكالسيوم وتحميلها بمضادات فطرية وتقسيتها (تشبيكها) بالبلمرات المختلفة التي تضمن زيادة فترة الثبات للمادة الفعالة خلال مرورها في أوساط مختلفة من pH السبيل الهضمي، بهدف إطالة زمن تحرر المادة الفعالة منها .

٢– تطبيق هذه الكريات على مزارع فطرية من مبيضات البيض ومقارنتها مع أقراص تحسسية تحمل المضاد الفطري نفسه، وبيان تأثير العوامل المشبكةcross-linking agents على إطالة زمن تحرر المضاد الفطري من حيث نوع المشبك وتركيزه، لجعل هذه الكريات تؤمن إطلاق مديد للدواءعلى المزارع الفطرية بحيث تكون الاختبارات في الزجاج أقرب ما يمكن إلى النتائج السريرية.

ثانياً –المواد والطرق والأجهزة Material, methods ,and Equipment

– **المواد Materials :**

تم الحصول على:

– بكتين أميدي (unipectin – OG – 175 –C) من شركة Degussa, Germany بدرجة أسترة مخفضة ١٨– ٢٨%.

– كلوريد الكالسيوم من شركة Sahrlau Chemie, Spain.

– إيدراجيت بنوعية RS, RL من شركة R. Oehem Gmb Hand CO., Germany.

– هيدروكسي بروبيل ميثيل سلولوز HPMC من شركة Rant Renidi Ceprt.

– بولي ايثيلين إمين من شركة Aldrich, Germany.

– دارئات من Potassium-Hydrogen Phtalate H.H $C_6H_4(COO)_2$ من شركةGermany FLUKA.

– اسيتات الصوديوم من شركة CDH.

– فسفات الصوديوم من شركة HiMedia.

– نيستاتين من شركة Roztoky. Va AB pharm, Grech–republic.

– كيتوكونازول من شركة India Limited Nicholas piramal.

– أقراص تحسسية للنيستاتين والكيتوكونازول من شركة B.T.C biomedical technologies center (Abtek).

–وسط سابورو لشركة Biome rieux Sa-69280 Marcypetolle -France.

وقد تمتعت جميع المذيبات والكواشف المستعملة بدرجة نقاوة عالية وكانت مخصصة للأغراض التحليلية.

١ – النستاتين Nystatin

مضاد فطري جرثومي بوليني، يستحضر من فطر العقدية نورسي NURSIE، صيغته الكيميائية $C_{47}H_{75}NO_{17}$، كتلته الجزيئية 926.09.

مسحوق أصفر إلى بني فاتح، مع رائحة وصفية. يحوي ليس أقل من ٤٤٠٠ وحدة/ ملغ من المادة الجافة، ويحدد دستور الأدوية الأمريكي USP إن النيستاتين المستعمل كمعلق فموي يحتوي ليس أقل من ٥٠٠٠ وحدة / ملغ. ويتخرب بالتعرض المطول للحرارة والضوء والهواء $PK_a = 4.5 - 8.63$ (USP30).

١–١– Chemical structure

الشكل (١):الصيغة البنيوية للنستاتين

١–٢– الانحلالية:

ينحل بشكل ضئيل في الماء، ولا ينحل في الكحول والكلورفورم والايتر.

حسب B.P: ينحل بشكل خفيف في الكحول الميثيلي، وبشكل حر في الدي ميثيل فورماميد ودي ميثيل سلفوكسيد.

وبحسب الـ USP: ينحل بشكل خفيف في الماء، وخفيف إلى شديد في الكحول الميثيلي، و N – بروبيل الكحول، و N بوتيل الكحول، ولا ينحل في الكلوروفورم والايتر.

لمعلقه بنسبة ٣% في الماء قيمة pH = ٥.٦– ٨.

يخزن في أوعية محكمة السد في درجة الحرارة بين ٢– ٨ْم، بعيداً عن الضوء. ويعتبر النيستاتين جزيء مذبذب لوجود مجموعة الكاربوكسيل ومجموعة الأمين.

١–٣– آلية التأثير Pharmacodynamic

كما ذكرسابقاً النيستاتين مضاد فطري بوليني يتدخل في نفوذية الغشاء الخلوي للفطور الحساسة بالارتباط مع الستيرولات وبشكل رئيسي مع الارغوستيرول، فتتشكل تفاعلات نوعية بين النيستاتين والستيرولات تؤدي إلى تشكيل قنوات عبر الأغشية، وبالتالي إلى أذية الخلية الفطرية بسبب تغير نفوذية الغشاء.

١–٤– الحركية الدوائية Pharmacokinetics

يمتص النيستاتين بشكل ضعيف من القناة المعدية المعوية.

١–٥– الاستطبابات والجرعة Dose & therapeutic indication

يستخدم النيستاتين للعلاج والوقاية من داء المبيضات البيضCandida albicans الذي يصيب الجلد والأغشية المخاطية ويعتبر آمن فموياً لضعف امتصاصه من القناة المعوية ويعطي بجرعات:

١– لعلاج داء المبيضات المعوي أو المر يئي ٥٠٠,٠٠٠ أو مليون وحدة عبر الفم ٣–٤مرات يومياً.

٢– عند الأطفال لتثبيط فرط نمو الفلورا المعدية المعوية حيث يطبق مع المضادات الحيوية في حميات مختلفة وبجرعات ١٠٠,٠٠٠ وحدة أو أكثر، ٤مرات يومياً.

٣– في علاج آفات الفم: يعطى معلق في جرعة ١٠٠,٠٠٠ وحدة ٤مرات يومياً. ويوصى بتجنب أخذ المرضى الطعام والشراب على الأقل بعد ساعة من إعطاء الدواء لكي يبقى في تماس مع المنطقة المصابة أطول فترة ممكنة ويوصى باستمرار المعالجة الموضعية في جوف الفم مدة ٤٨ ساعة بعد زوال الأعراض.

٤– في العلاج المستمر يوصي U.S.P تطبيق ٤٠٠–٦٠٠ ألف وحدة ٤مرات يومياً.

٥– في الانتانات المهبلية يطبق ١٠٠–٢٠٠ ألف وحدة يومياً لأسبوعين بشكل تحاميل مهبلية أو كريم مهبلي.

٦– في الآفات الجلدية مرهم – جل – كريم – مسحوق يحوي ١٠٠ ألف وحدة/ غ، تطبق ٢–٤ مرات يومياً.

١-6- التأثيرات الجانبية adverse reaction :

يمكن أن يحدث بعد التطبيق الفموي للنيستاتين غثيان nausea، إقياء vomiting، إسهال diarrhea، طفحrash، ونادراً ما يتشكل تناذر ستيفن – جونسون، وأحياناً يحدث تخريش بعد التطبيق الموضعي للنيستاتين(73).

١-٧- المعايرة Assay

١-٧-١- معايرة جرثومية Antibiotic-microbial assay :(USP30)

تحضير وسط الزرع Sabouraud – Dextrose –agar

يوزن ١٩,٥غ من وسط الزرع وتحل في ٣٠٠ مل من ماء منزوع الايونات ثم يسخن مع التحريك حتى الغليان، ثم يوضع في الصاد الموصد (الاوتوغلاف) $121C^{O}$ للتعقيم.

بعد ذلك يصب طبقتين للمعايرة، حيث تصب الطبقة الأولى Baselyer 100 مل من الوسط في كل طبق وتترك لتجمد وعندما تنخفض درجة حرارة الوسط إلى ٤٠ يحقن 1000 مكرون من المعلق الفطري (Candida) في ١٠٠ مل من الوسط المتبقي، وتصب الطبقة الثانية secondlyer (٥٠ مل في كل طبق) وبالتالي يصبح لدينا في كل طبق طبقة سفلى (١٠٠ مل) لا تحوي معلق فطري والطبقة العلوية (٥٠ مل) تحوي المعلق الفطري.

طريقة تحضير المعلق الفطري:

نقوم بنسخ فطر الكانديدا (المبيضات) بعد التأكد من الفطر، وعمل محضر تحت المجهر على وسط Sabouraul الصلب قبل القيام بالمعايرة مدة ٢٤ ساعة وعند البدء بالمعايرة نأخذ سطح الطبق الذي تم نسخه والذي يحوي على الفطر ونضعه مع 25 مل من مصل فيزيولوجي، ونأخذ فيما بعد من هذا المعلق ١٠٠٠ مكرون، ولحقنها في ١٠٠ مل من الوسط كما هو مذكور سابقاً بعد ذلك، تحفر آبار باستخدام اسطوانات، ويحقن بكل بئر ٢٠٠ مكرون من كل من العينات والشاهد، ومن ثم تحضن الأطباق بدرجة 35^{o}م لمدة ١٨-٢٤ ساعة، ثم تقرأ الهالات باستخدام جهاز Zome - reader .

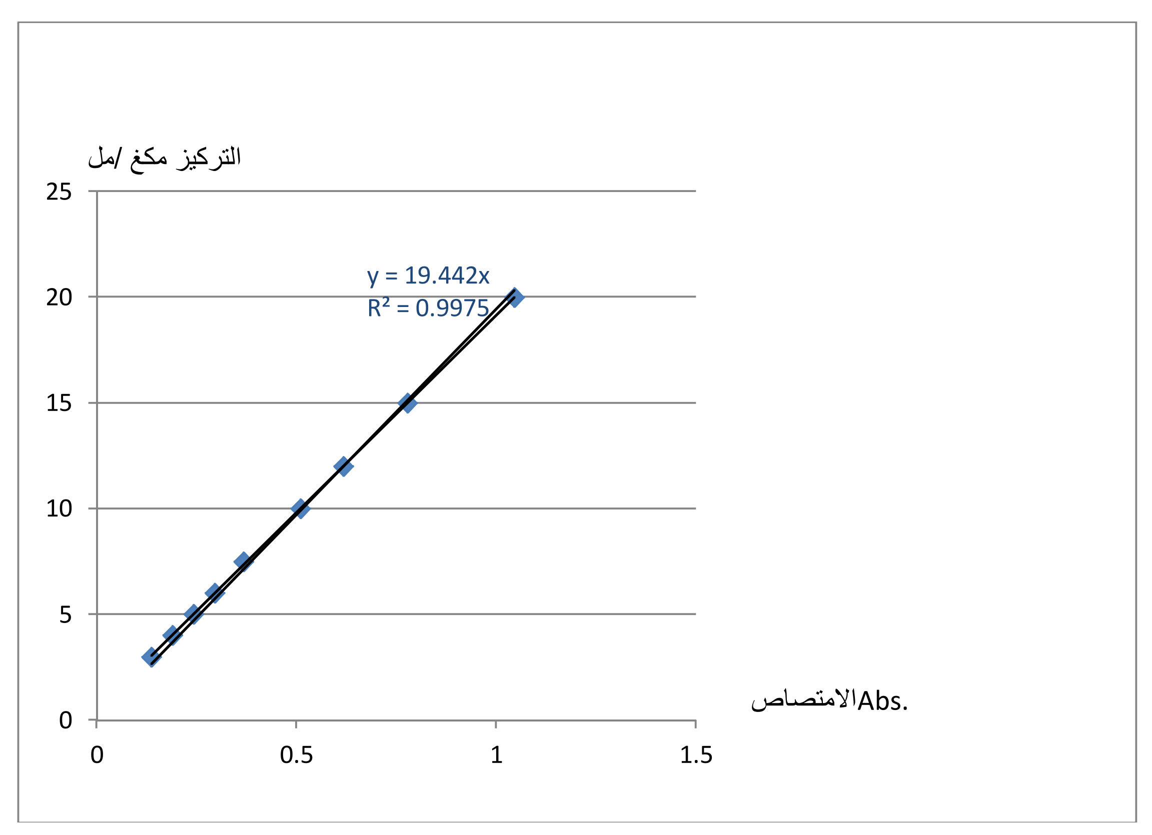
١-٧-٢- المنحني العياري للنستاتين :

يؤخذ ١٠ ملغ من النيستاتين ويحل بـ ١ مل من N N Dimelhylformamid، ويكمل الحجم إلى ١٠٠ مل في بالون معاير بالماء المقطر، ثم يؤخذ ٣ مل من المحلول السابق وتمدد بالماء المقطر إلى

$\frac{3}{15}, \frac{3}{20}, \frac{3}{25}, \frac{3}{30}, \frac{3}{40}, \frac{3}{50}, \frac{3}{60}, \frac{3}{75}, \frac{3}{100}$ للحصول على تراكيز تتراوح بين ٣-٢٠ مكروغرام/ مل، ومن ثم يقاس الامتصاص بجهاز السبيكتروفوتومتر (المطياف الضوئي) بالأشعة فوق البنفسجية بطول موجة ٣٠٦ نانومتر بعد ذلك تم رسمالتراكيز (مكغ /مل) مقابل الامتصاص كما في الشكل (٢) بالاعتماد على القيم الواردة في الجدول (١) :

الجدول (١) : متوسط قيم الامتصاص المقابلة للتراكيز المختلفة من النستاتين:

الامتصاص	1.045	0.778	0.617	0.510	0.367	0.296	0.243	0.189	0.136
التركيز مكغ/ مل	٢٠	١٥	١٢	١٠	٧,٥	٦	٥	٤	٣



الشكل (٢) :السلسلة العيارية للنستاتين

٢ – كيتوكونازول

٢-١- الوصف:

مضاد فطري اصطناعي على شكل مسحوق أبيض، عديم الرائحة، ينحل في الأحماض، صيغته الكيميائية $C_{26} H_{28} CL_2 N_4 O_4$

الوزن الجزيئي: ٥٣١,٤٣١ غ/ مول

الارتباط البروتيني: ٨٤-٩٩%

الاستقلاب: كبدي.

الإطراح: صفراوي، كلوي.

٢-٢- Chemical structure

الشكل (٣) : الصيغة البنيوية للكيتوكونازول

٢-٣- آلية التأثير Pharmacodynamics

الكيتوكونازول مضاد فطري ايميدازولي ، يتدخل بتركيب الارغوسترول المشكل للأغشية الخلوية الفطرية، فهو يثبط إنزيم السيتوكروم B450 ألفا دي أميلاز. هذا الإنزيم يشارك في التركيب الحيوي للسترول الذي يؤدي إلى الانوسترول ثم إلى الارغوسترول فالجرعات الأقل من الفلوكونازول والايتراكونازول أفضل للقضاء على الفطور، بالمقارنة مع الكيتوكونازول بسبب ميلها الأفضل للغشاء الخلوي الفطري.

يعمل الكيتوكونازول كمضاد اندروجيني، كونه معاكس لمستقبل الاندروجين، فهو يتنافس مع الاندروجينات مثل التوسترون ودي هيدروتوسترون للارتباط على المستقتبل الاندروجيني، كما أنه ينقص مستويات الاندروجين الجهازية، لذلك يستعمل لعلاج سرطان البروستات المعتمد على الاندروجين.

٢-٤- الحركة الدوائية Pharomacokinetics

يختلف امتصاص الكيتوكونازول من القناة المعدية المعوية، ويزداد مع تناقص pH المعدة لذلك يوصى بإعطائه مع الطعام لزيادة الامتصاص، وا إنقاص الاضطرابات المرافقة.

تحدث ذروة تراكيزه البلازمية (التركيز الوسطي حوالي ٣,٥ مكغ/ مل) بعد ساعتين من التطبيق لـ ٢٠٠ ملغ عن طريق الفم، حيث أن أكثر من ٩٠% منه يرتبط مع بروتينات البلازما، ولكنه ضعيف في اختراقه للسائل الدماغي الشوكي.

إنطراح الكيتوكونازول ثنائي الطور، مع عمر نصفي ساعتين، والعمر النصفي النهائي حوالي ٨ ساعات.

٢-٥- الاستعمالات، التطبيق والجرعة Dose, uses and administrations

هو مضاد فطري ايميدازولي كما ذكر سابقاً ، يطبق موضعياً أو عبر الفم، حيث يعطى فموياً في داء المبيضات المخاطي الجلدي المزمن، الانتانات الفطرية المعدية المعوية والانتانات الفطرية للجلد والأظافر. كما ويعطى عن طريق الفم في علاج داء الفطور البرعمية الجهازيةSystemic–blastomy cosis، داء المبيضات candidiasis، داء المستخفيات cryotococcsis، داء النوسجات histoplasmosisويجر ّب أيضاً في داء اللايشمانيا الحشوي Visceral leishmaniasis، ويعطى للوقاية من الانتانات الفطرية عند المضعفين مناعياً، وفي جميع الأحوال هناك توصيات حول إعطاؤه بسبب امتصاصه الشاذ والاستجابة العلاجية البطيئة وبسبب خطر الإنسمام الكبدي فاستعماله يكون محدود في الانتانات الفطرية الجهازية، وعادة يعطى للأشخاص الذين لم يستجيبوا للعلاج بالغريزوفولفين .

١- يعطى بجرعة ٢٠٠ ملغ/ مرة واحدة يومياً ، تؤخذ مع الطعام للعلاج والوقاية ويمكن أن تصل إلى ٤٠٠ ملغ/ باليوم.

٢- يعطى ٤٠٠ ملغ/ يومياً لمدة خمسة أيام لعلاج داء المبيضات المهبلي المزمن.

٣- الأطفال: ٣ ملغ/ كغ من وزن الجسم يومياً أو ٥٠ ملغ لعمر ١-٤ سنوات و ١٠٠ ملغ للأطفال من ٥-١٢ سنة، ويستمر العلاج اعتيادياً أسبوع على الأقل بعد زوال الأعراض وبعد أن تغدو الزروع المخبرية سلبية.

٤-يطبق الكيتوكونازول موضعياً على شكل كريم ٢% في علاج الفطور الجلدية أو مبيضات الجلد وعلاج النخالة المبرقشة، ويطبق مرة أو مرتان باليوم ويستمر على الأقل عدة أيام بعد زوال الأعراض.

٥- يطبق الشامبو الحاوي على ٢% كيتوكونازول مرتان أسبوعياً ، لمدة ٢-٤ أسابيع في علاج التهاب الجلد الدهني، وقشرة الرأس مرة يومياً ، ولمدة ٥ أيام للنخالية المبرقشة.

٦- في تناذر الكرب التنفسي الحاد: يعد الكيتوكونازول واحد من عدة عوامل تنقص من تطور ARDS عند مرضى خمج الدم.

٧- تناذر كوشينغ: توجد تقارير قليلة لمرضى استجابوا للكيتوكونازول بجرعات ٦٠٠-١٢٠٠ ملغ/ اليوم أدى إلى تراجع سرطان الكظر لأن له تأثير مضاد للأندروجين.

٨- داء اللايشمانيا: سجل معدل شفاء بنسبة ٧٠% بجرعة ٢٠٠-٤٠٠ملغ فموياً يومياً لمدة ٤-٦ أسابيع، حيث أن ٦٠٠ ملغ/ باليوم من الكيتوكونازول أعطى نتائج مشابهة لستبوغلوكانات الصوديوم الفضلى المعطى لـ ٢٠ يوم لمرضى داء اللايشمانيا الجلدي.

٢-٦- التأثيرات الجانبية Adverse effects:

تشمل تفاعلات فرط الحساسية الطفح – الصداع – الدوار – النعاس، بالإضافة إلى الاضطرابات المعوية المعدية من غثيان – اقياء، ولوحظ عند ٣- ١٠% من المرضى إسهال/ إمساك وألم بطني عند ١% منهم وهذا مرتبط بالجرعة المعطاة ويمكن تقليل هذه التأثيرات بإعطائه مع الطعام كما ذكرنا سابقاً.
ويمكن أن يؤدي التطبيق الموضعي للكيتوكونازول إلى حسن حرق أو التهاب أو تخريش في الجلد.

٢-٧- التداخلات الدوائية Drug Interaction

١- يجب إجراء اختبارات لوظائف الكبد منذ بدء العلاج الطويل الأمد ،على الأقل شهرياً خلال العلاج لأنه قد يؤدي إلى انسمام كبدي.

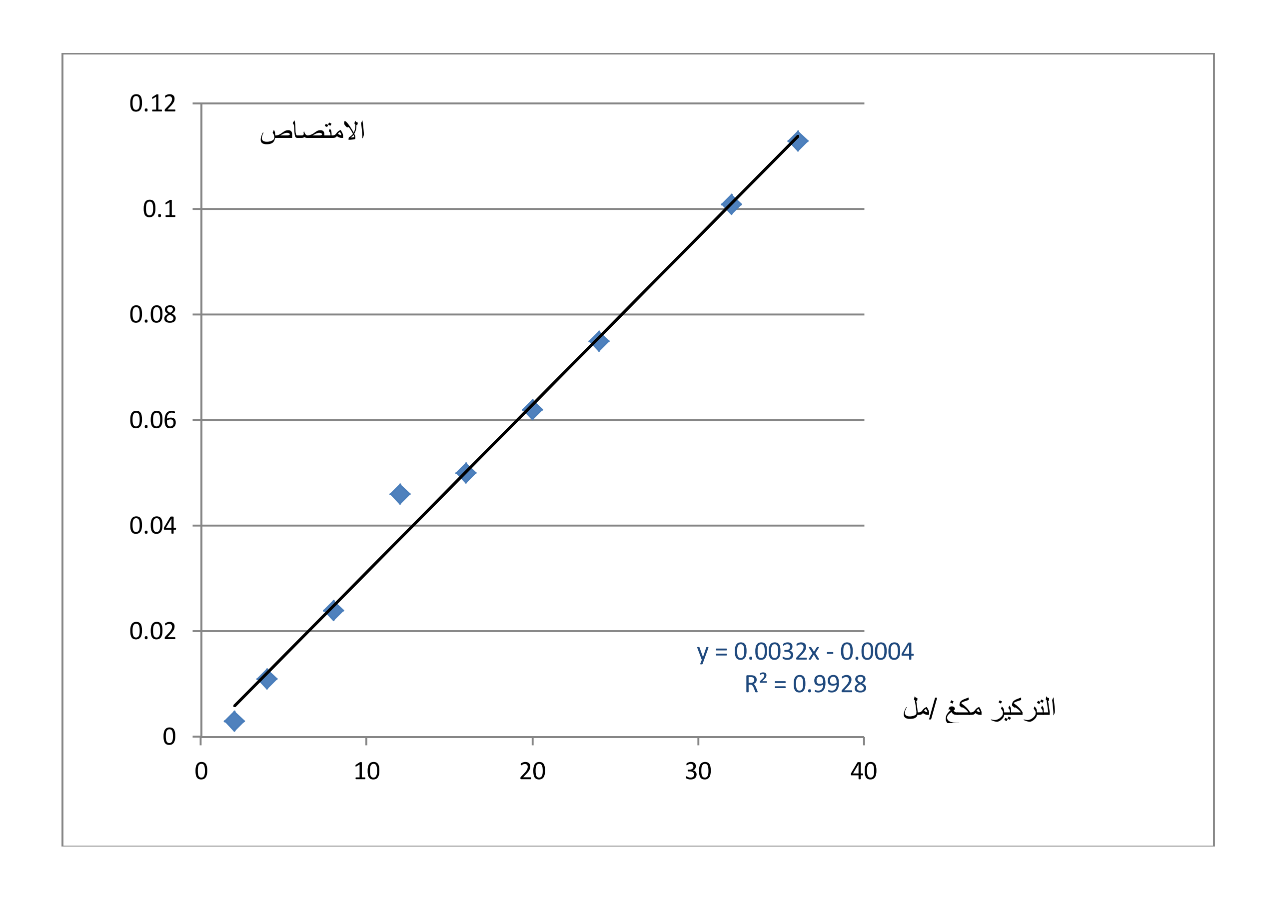
٢- التطبيق المصاحب للأدوية التي تعمل على إنقاص حموضة المعدة مثل مضادات الموسكارين، مضادات الحموضة، الفينتوئين، الايزونيازيد، الريفامبين، جميعها تؤدي إلى نقص تركيز الكيتوكونازول لأنها تؤدي إلى حث إنزيمات الكبد.

٢-٨- المعايرة Assay

يوزن ١٠٠ ملغ من الكيتوكونازول، وتحل في الميتانول في بالون معاير سعة ١٠٠ مل، ثم بعد تمام الانحلال يؤخذ منه ١٠ مل إلى بالون معاير ١٠٠ مل ويكمل حتى الخط العياري بالميتانول ثم يعمل السلسلة التالية $\frac{3}{100}, \frac{3}{75}, \frac{3}{60}, \frac{3}{50}, \frac{3}{40}, \frac{3}{30}, \frac{3}{25}, \frac{3}{20}, \frac{3}{15}$ وتم قياس الامتصاص لهذه المحاليل بواسطة جهاز المطياف الضوئي بالأشعة فوق البنفسجية عند طول موجة ٢٧٠ نانومتر ، بعد ذلك تم رسم التراكيز (مكغ/مل) مقابل الامتصاص كما في الشكل (٤) بالاعتماد على القيم الواردة في الجدول (٢) :

الجدول (٢) :متوسط قيم الامتصاص المقابلة للتراكيز المختلفة من الكيتوكونازول:

الامتصاص	0.003	0.011	0.024	0.046	0.050	0.062	0.075	0.101	0.113	/
التركيز مكغ/ مل	٢	٤	٨	١٢	١٦	٢٠	٢٤	٣٢	٣٦	٤٠



الشكل (٤) : السلسلة العيارية للكيتوكونازول.

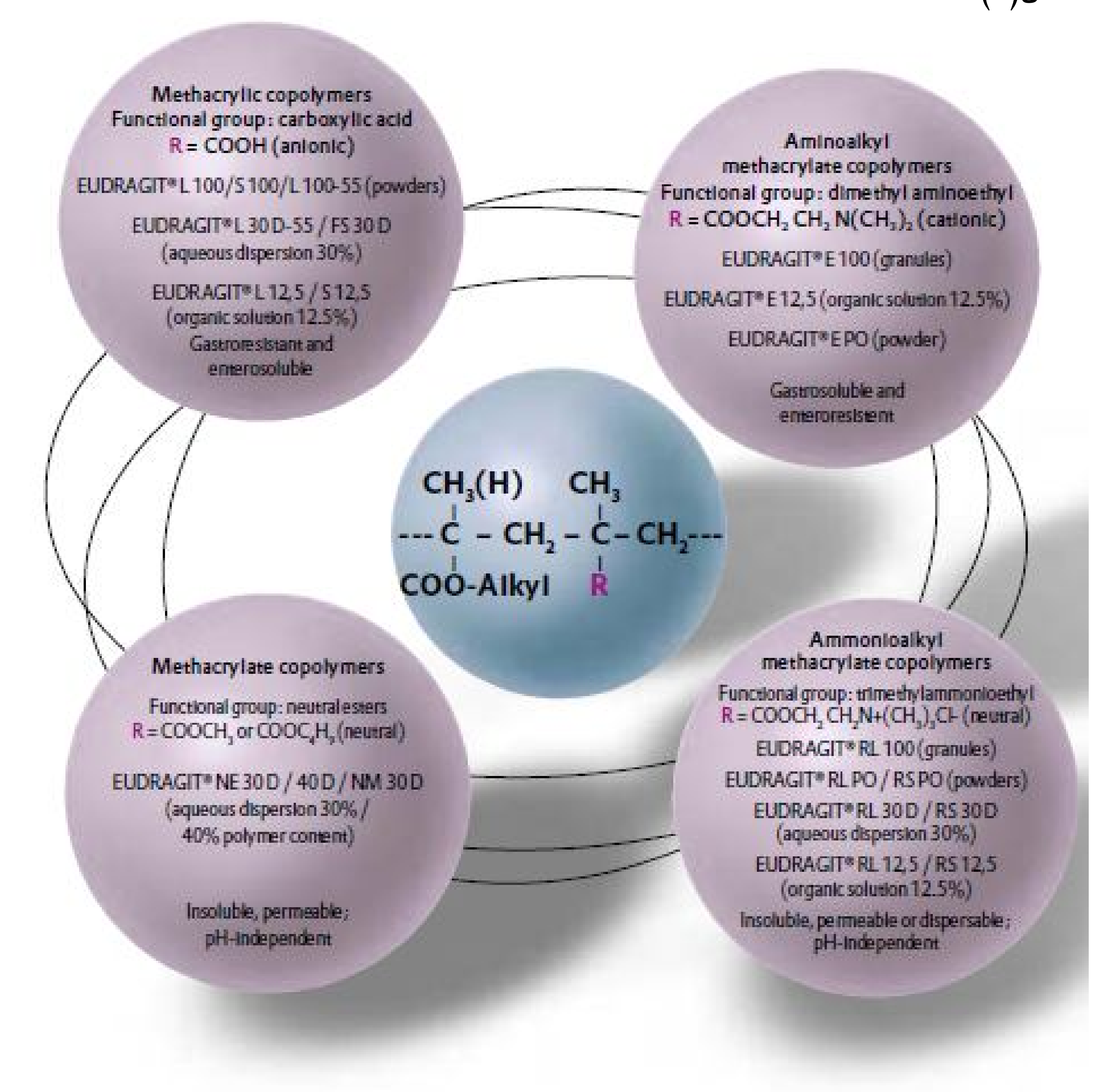
٣-ايدراجيت Eudragit

هي تمائم بوليميرية مشتقة من استرات الاكريليك وحمض الميتاكريليك والذي تتحدد خصائصه الفيزيوكيميائية بالزمر الوظيفية R، وهي بلمرات متوفرة لحد كبير بأشكال فيزيائية مختلفة (مساحيق، مبعثرات مائية، محثر مع مذيبات عضوية) ومنها:

١- عديد ميتاكريلات منحل في السوائل الهضمية بشكل ايدراجيت ملحي S L، FS، E، مع زمر حمضية أو قلوية ويكون التحرر معتمد على الـ pH ويستعمل لستر الطعم،و المقاومة المعدية التي تؤمن التحرر المضبوط للدواء في كل أقسام الأمعاء.

٢-عديد ميتاكريلات غير منحل لكنه نفوذ في السوائل الهضمية بشكل بلمرات الايدراجيت RL و RS مع القلوي وبلمرات الايدراجيت NE مع الزمر الحيادية التي تؤدي إلى التحرر المضبوط بالزمن للمكون

الفعال عن طريق الانتباج المستقل عن pH، وتطبيقاته في تحرر الدواء المستمر والمتأخر كما في الشكل(٥):



الشكل (٥) :التطبيقات المختلفة للايدراجيت(109)

تطبيقات الايدراجيت:

١- تحرر الدواء المعتمد على الـ pH.

٢- حماية المواد الفعالة الحساسة للسائل المعدي.

٣- زيادة فعالية الدواء والثبات والتخزين الجيد.

٤- وقاية مخاطية المعدة من المواد الفعالة المؤذية.

٥- استهداف القناة الهضمية والقولون.

٤- هيدروكسي بروبيل ميثيل سلولوز HPMC

مسحوق أبيض أو أبيض مبعثر، عديم الطعم والرائحة قليل الشراهة للماء ذواب في الماء البارد والأغوال وبعض المذيبات العضوية وحلوليته بالماء لا تتأثر بالـ pH، يستعمل في الصناعة لزيادة السماكة، احتباس الماء، تشكيل فيلم لأن قوة التبعثر والادمصاص جيدة، ولعزل نواة التلبيس السكري، فهو مفتاح لتصميم العديد من أجهزة التحرر المضبوط خصوصاً القوالب المحبة للماء، وخاصة في الأشكال العينة (Jeantal) .يوجد في التجارة بلزوجات وأوزان ذرية مختلفة وبأسماء متعددة Methocel HG 50 Cp, Methofas HPM , pharmacoat 603 ,

٥- عديد ايثلين إمين Polyethyleneimin PEI

هو بلمر ذو شحنة سلبية يتفاعل مع الشرجبيات بشكل معقد يؤدي إلى إطالة زمن تأثير المادة الفعالة أو تأخير تحرر المكون الفعالة، محاليله المائية قلوية وله وزن جزيئي مرتفع٤٠٠٠٠-٦٠٠٠٠ دالتون.

٦- دارئة الفتالات pH=2.4

تحضر حسب دستور الأدوية الأمريكيUSP30 بإضافة ٥٠ مل من بي فتالات البوتاسيوم إلى بالون معاير سعته ٢٠٠ مل، ثم نضيف مقدار معين من محلول حمض كلور الماء ٠,٢ ن حوالي ٣٥,٤ – ٤٢,٢ ونكمل حتى ٢٠٠ مل بالماء المقطر.

أما محلول بي فتالات البوتاسيوم فيحضر بإضافة ٤٠,٨٥ غ من بي فتالات البوتاسيوم [H-H . C_6H_4 $(CO\ O)_2$] إلى بالون معاير سعته ١٠٠٠ مل ويكمل الحجم بالماء المقطر.

٧- دارئة الأسيتات pH=4.2

حسب دستور الأدوية الأمريكي USP30نضيف مقدار محدد من أسيتات الصوديوم $NaC_2H_3\ O_2\ 3H_2O$ إلى بالون معاير سعته ١٠٠٠ مل ثم نضيف مقدار محدد من محلول حمض الأسيتيك ونكمل الحجم بالماء المقطر ونحتاج للإضافة ١,٩٩ غ من $NaC_2H_3\ O_2\ 3H_2O$ + ١٧,٧ مل من حمض االخل ٢ ن.

٨- دارئة الفسفات pH=6.8

حسب دستور الأدوية الأمريكي USP30 نضيف ٥٠ مل من محلول فسفات البوتاسيوم وحيدة الأساس إلى بالون معاير سعته ٢٠٠ مل ثم نضيف مقدار محدد من محلول هدروكسيد الصوديوم ثم نكمل الحجم بالماء المقطر.

يجب إضافة ٢٢,٤ مل من محلول هدروكسيد الصوديوم ٠,٢ مول أما محلول فسفات البوتاسيوم وحيدة الأساس فيحضر بإضافة ٢٧,٢٢ غ من KH_2PO_4 إلى بالون سعته ١٠٠٠ مل ويكمل الحجم بالماء المقطر.

٩- الوسط الشبيه بالمعدي أو المعوي

حسب دستور الأدوية الأمريكي USP30 نضع ٢ غ من NaCl مع ٣,٢ غ من الببسين في ٧ مل من حمض كلور الماء في بالون معاير سعته ١٠٠٠ مل، ونكمل بالماء المقطر فنحصل على محلول ١,٢ = pH.

-الأجهزة Equipment

١- استخدم جهاز لتحضير كريات البكتينات وفق نموذج علبة البيض لشركة BROMMAL – LKB .

٢- جهاز فحص الذوبان Dissolution terster لشركة Eletro LAB 1 . 08 . TDT.

٣- جهاز قياس أبعاد الكريات بياكوليس ديجيتال Digital – Caliper – Electronic لشركة L. EZACO.

٤- ميزان حساس لشركة Sartorius.

٥- جهاز لقياس قطر الهالة في المزارع الفطرية (Antibiotic – zome reader) لشركة Airpec-exports-India.

٦- فرن تجفيف حراري لشركة Memert.

٧- الصاد الموصد لتعقيم الأوساط الزراعية من شركة Systec.

٨- مقياس الطيف بالأشعة فوق البنفسجية UV-spectro لشركة

- الطرق Methods

أولاً: تحضير كريات بكتينات الكالسيوم: لتحضير كريات بكتينات الكالسيوم وفق نموذج علبة البيض وبعد عدة تجارب أجريت على أنواع متعددة من البكتين، تم اعتماد البكتين الأميدي لأنه الأفضل في إعطاء كريات منتظمة الشكل واعتمدت هذه الدراسات على استخدام نسبة البكتين ٥% (وزن/حجم) ولتحضير هذه الكريات نتبع المراحل التالية:

المرحلة الأولى: تحضير كريات البكتين، بمزج البكتين مع الماء بوزن ١,٢٥ غ من البكتين ويترك مع ٢٥ مل من الماء للانتباج فترة ١٢ – ٢٤ساعة، ثم في اليوم التالي يُ قطر عبر مضخة من خلال محقنة قطرها (12)ملم(وقد تم استخدام العديد من المحاقن وذلك للوصول إلى كريات مقبولة من حيث الوزن والأبعاد) إلى ١٠٠ مل من محلول كلوريد الكالسيوم بتراكيز مختلفة بين ٤% و٦% و٨% لتحديد نسبة الكلوريد الفضلى المستخدمة، وهذا المحلول يوضع على محرك مغناطيسي بسرعة دوران ٤٠ دورة / دقيقة وبعد تشكل الكريات تترك بتماس كلوريد الكالسيوم فترة ١٥ دقيقة بالدوران السابق ثم ترشح وتغسل الكريات عدة مرات بالماء المقطر ثم توضع في محم درجة حرارته ٣٧°م مدة ١٢– ٢٤ ساعة حتى الوزن الثابت والذي تبين بالتجربة بين ١٨–٢٤ ساعة فنحصل على الصيغ F_1,F_2,F_3 ثم تحفظ هذه الكريات في أنابيب زجاجية مغلفة في درجة حرارة المخبر.

المرحلة الثانية: نفس الخطوات السابقة ولكن بمزج البكتين مع النيستاتين وتقطيره على محاليل الكلوريد ٤% و٦% و٨% فنحصل على الصيغ F_4، F_5، F_6 ثم مزج البكتين مع الكيتوكونازول وتقطيره على محاليل الكلوريد السابقة فنحصل على الصيغ F_7، F_8، F_9.

المرحلة الثالثة: استخدام البلمرات: نفس الخطوات السابقة ولكن بمزج البكتين مع الايدراجيت RL و RS و HPMC مع كل من النيستاتين ثم مع الكيتوكونازول، أما استخدام البولي ايثلين إمين فقد أدى إلى عدم التجانس والتحوصب لذلك تم استخدامه بنسبة ١% و ٠,٥%، وذلك بعد تشكيل الكريات، توضع وهي رطبة في المحلول PEI وبالنسب المذكورة، مدة ساعة على محرك مغناطيسي ثم ترشح وتغسل بالماء المقطر وتوضع في المحم ١٨–٢٤ ساعة ثم تحفظ كما في السابق.ويبين الجدول (٣) : جميع الصيغ التي تم تحضيرها

الجدول (٣) :الصيغ التي تم تحضيرها من أمزجة البكتين والنستاتين ،وأمزجةالبكتين والكيتوكونازول مع البلمرات المختلفة .

الصيغ	بكتين	كلوريد الكالسيوم	نيستاتين	كيتوكونازول	ايدراجيت RL	ايدراجيت RS	HPMC	PEI
F_1	١,٢٥ غ	%٤						
F_2	١,٢٥ غ	%٦						
F_3	١,٢٥ غ	%٨						
F_4	١,٢٥ غ	%٤	١٠ ملغ					
F_5	١,٢٥ غ	%٦	١٠ ملغ					
F_6	١,٢٥ غ	%٨	١٠ ملغ					
F_7	١,٢٥ غ	%٤	–	١٠ ملغ				
F_8	١,٢٥ غ	%٦	–	١٠ ملغ				
F_9	١,٢٥ غ	%٨	–	١٠ ملغ				
F_{10}	١,٢٥ غ	%٦	١٠ ملغ	–	١٠٠ ملغ			
F_{11}	١,٢٥ غ	%٦	١٠ ملغ	–	–	١٠٠ ملغ		
F_{12}	١,٢٥ غ	%٦	١٠ ملغ	–	٥٠ ملغ	٥٠ ملغ		
F_{13}	١,٢٥ غ	%٦	١٠ ملغ	–	–	–	%0.02	–

F_{14}	١,٢٥ غ	%٦	١٠ ملغ	–	–	–	%0.01	
F_{15}		%٦	١٠ ملغ	–	–	–	–	%١
F_{16}								%٠,٥
F_{18}	١,٢٥ غ	%٦	–	١٠ ملغ	١٠٠ ملغ	–	–	–
F_{19}	١,٢٥ غ	%٦	–	١٠ ملغ	–	١٠٠ ملغ	–	–
F_{20}	١,٢٥ غ	%٦	–	١٠ ملغ	٥٠ ملغ	٥٠ ملغ	–	–
F_{21}	١,٢٥ غ	%٦	–	١٠ ملغ	–	–	%0.02	–
F_{22}	١,٢٥ غ	%٦	–	١٠ ملغ	–	–	%0.01	–
F_{23}	١,٢٥ غ	%٦	–	١٠ ملغ	–	–	–	%١
F_{24}	١,٢٥ غ	%٦	–	١٠ ملغ	–	–	–	%٠,٥

الصيغة F17: تم تحضير 0.05% من HPMC فحصلنا على كريات ذات مذيلات لذلك لم يتم اعتمادها ولم تذكر في الجدول كما هو واضح في الشكل (٦) :



الشكل (٦) : الصيغة ١٧ :تشكل المذيلات على الكريات عند استخدام النسبة 0.05 % من HPMC

ثالثاً :الفحوص المطبقة على صيغ الكريات المحضرة:

٣-١- فحص تجانس الوزن:

تم أخذ عشرين كرية من كل صيغة ووزنها على ميزان حساس. وتم مراقبة وزن هذه الكريات بفواصل زمنية مختلفة بعد وضعها بدرجة حرارة ٣٧° م وحصلنا على الوزن الثابت بعد ٢٤ ساعة من التجفيف.(وذلك بعد إجراء عدة تجارب على كل صيغة لم نحصل على الوزن الجاف الثابت تماماً إلا بعد وضعها لمدة ٢٤ ساعة في المحم).

٣-٢- فحص تجانس أبعاد الكريات:

لفحص تجانسأبعاد الكريات تم أخذ مجموعتين من كل صيغة وكل مجموعة تتألف من عشر ة كريات وأخذ المتوسط الحسابي، وذلك بعد تجفيفها حتى الوزن الثابت (٢٤ساعة) وثم قياس الأبعاد على جهاز بياكوليس ديجيتال.

٣-٣- دراسة ثبات الكريات:

أعيدت الدراسات السابقة لنفس الكريات بعد مرور ٦ أشهر ثم بعد مرور ٩ أشهر وكانت النتائج متطابقة تماماً (تجانس الأبعاد وتجانس الأوزان وتجانس المحتوى) مع تبدل اللون قليلاً بالنسبة إلى كريات النيستاتين، لذلك تم الاحتفاظ بها فيما بعد بأنابيب عاتمة، في حين لم يطرأ أي تبدل في لون كريات الكيتوكونازول وكانت النتائج أيضاً متطابقة حتى بعد مرور الفترة الزمنية المذكورة (٩أشهر).

٣-٤- دراسة إطلاق المضاد الفطري من كريات بكتينات الكالسيوم:

أ-اطلاق النستاتين:

تمت دراسة إطلاق النيستاتين من الكريات غير المشبكة والأقراص الجاهزة(لشركة آسيا)و الأقراص العيارية حسب دستور الأدوية الأمريكية USP30 في جهاز فحص الذوبان Dissolution كما يلي:

١- الجهاز رقم Paddle II

٢- الوسط : ماء مقطر يحوي ٠,١% SLS

٣- حجم الوسط ٩٠٠ مل

٤- سرعة الدوران ٧٥ r.p.m

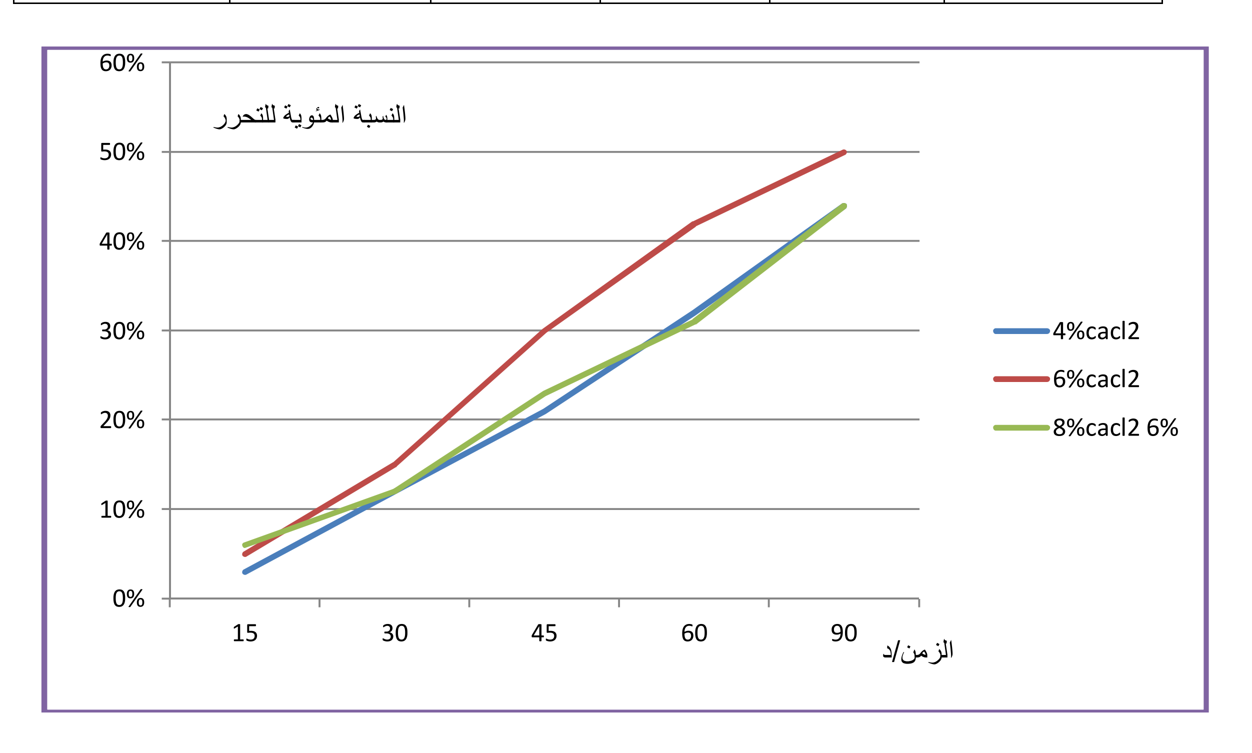
٥- الزمن: ١٥، ٣٠، ٤٥، ٦٠، ٩٠ دقيقة حيث تمت قراءة امتصاص العينات بعد ترشيحها على مراشح (٠,٤٥)مكرومتر وقراءتها بواسطة جهاز السبكروفوتومتر بطول موجة ٣٠٦ نانومتر.

ولدراسة الاطلاق تم تعديل الصيغ بحيث تحوي ١غ نيستاتين + ٢,٥ غ بكتين + ٥٠ مل ماء مقطر ← تحوي الكرية ١,٠٧ ملغ نيستاتين،لذلك يتم وضع كريات تحوي على٦٥٠ ملغ من النستاتين والتي تعادل ٥٠٣,٠٠٠ وحدة من النيستاتين، كما يوضع في أحد الأحواض مضغوطة نيستاتين لشركة آسيا تحوي ٥٠٠,٠٠٠ وحدة ثم يوضع في حوض آخر ٢٠٠ قرص عياري يحوي ٤٦٠٠ مكغ بتراكيز ٥,١١ مكغ/ مل ويبيّن الجدول (٤) والشكل (٧)و(٨) النسب المئوية لتحرر االنستاتين من الكريات غير المشبكة والتي تحوي تراكيز مختلفة من $CaCl_2$والأقراص الجاهزة والأقراص العيارية.

الجدول(٤): النسبة المئوية لتحرر النيستاتين من كريات البكتينات غير المشبكة والتي تحوي تراكيز مختلفة من $CaCl_2$,الأقراص الجاهزة والأقراص العيارية بدلالة الزمن.

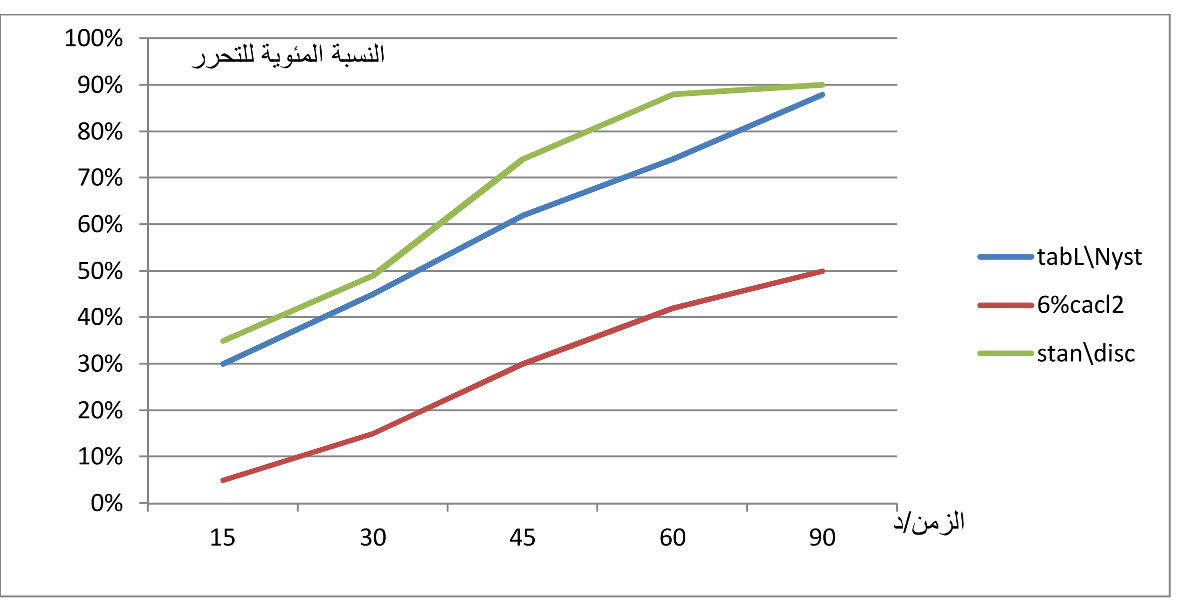
الزمن/دقيقة	F_4	F_5	F_6	مضغوطة نيستاتين	الأقراص العيارية
15	3%	5%	6%	30%	35%
30	12%	15%	12%	45%	49%
45	21%	30%	23%	62%	74%

88%	74%	31%	42%	32%	60
90%	88%	44%	50%	44%	90



الشكل (٧) : النسبة المئوية لتحرر النستاتين من الكريات غير المشبكة باستخدام تراكيز مختلفة من كلوريدالكالسيوم بدلالة الزمن.

من الجدول نجد أن هناك فارق احصائي معتد به بين نسبة ٦% من كلوريد الكالسيوم وبين باقي النسب في اطلاق النستاتين في حين لم يكن هناك أي فارق احصائي بين النسب ٤% و٨% وبمراجعة الأبحاث-77) (99 التي استعملت فيها تراكيز مختلفة من كلوريد الكالسيوم والفحوص الأخرى التي طبقت فيما بعد على هذه الكريات(تجانس الوزن ،تجانس الأبعاد ، تجانس المحتوى)والتي سنأتي على ذكر نتائجها لاحقاً ، نلاحظ أن استخدام نسبة ٦% قد اعطت أفضل النتائج حتى في تشكيل كريات البكتين لذلك اعتمدت فيما بعد.



الشكل (٨):النسبة المئوية لتحرر النستاتين من الكريات غير المشبكة والأقراص الجاهزة والأقراص العيارية بدلالة الزمن .

من الشكل(٨) نلاحظ التحرر السريع للنستاتين من الأقراص الجاهزة والأقراص العيارية التي تطبق على المزارع الفطريةفي حين كان تحرر النستاتين مطّول مع كريات البكتين حتى قبل التشبيك.

ب–اطلاق الكيتوكونازول:

تمت دراسة إطلاق الكيتوكونازول من الكريات غير المشبكة والأقراص الجاهزة لشركة البلسم والأقراص العيارية حسب دستور الأدوية الأمريكي USP30في جهاز فحص الذوبان كما يلي :

١–الجهاز I basket

٢–الوسط : حمض كلور الماء simula gastric fluid w/o pepsim 0.1N

٣–حجم ا لوسط : ٨٠٠ مل

٤–سرعة الدوران : ١٠٠rpm

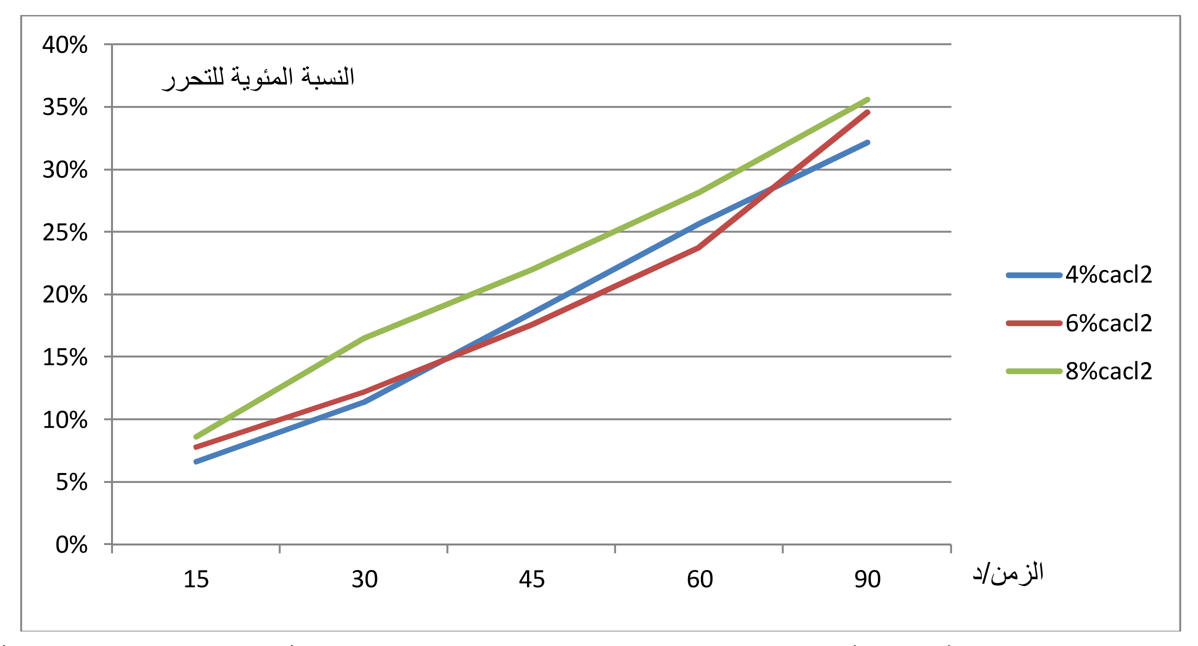
٥–الزمن :بعد 45,30,15 ، ٦٠، ٩٠ دقيقة حيث يتم قياس العينات بعد ترشيحها على مراشح مكرومترية (٠,٤٥) وقراءتها بواسطة جهاز السبكروفوتومتر بموجة طولها ٢٧٠ نانومتر، ولدراسة تحرر الكيتوكونازول تم تعديل الصيغ بحيث تحوي ١ غ من الكيتوكونازول + ٢,٥ غ بكتين و٥٠ مل ماء مقطر فأصبح لدينا ٦٢٠ ملغ من الكريات تحوي ١٠٠ ملغ كيتوكونازول .

تم وضع الصيغ الحاوية على نسب مختلفة من كلوريد الكالسيوم ووضع في أحد الأحواض ١/٢ مضغوطة من الكيتوكونازول من شركة البلسم للأدوية ووضع في حوض آخر ٢٠٠ قرص عياري واستخدم في هذا

الحوض (مجداف) ويبيّن الجدول (٥) والشكل (٩) و(١٠) النسب المئوية لتحرر الكيتوكونازول من الكريات غير المشبكة والتي تحوي تراكيز مختلفة من $CaCl_2$.

الجدول(٥): النسبة المئوية لتحرر الكيتوكونازول من الكريات غير المشبكة والتي تحوي تراكيز مختلفة من $CaCl_2$ والأقراص الجاهزة والأقراص العيارية بدلالة الزمن.

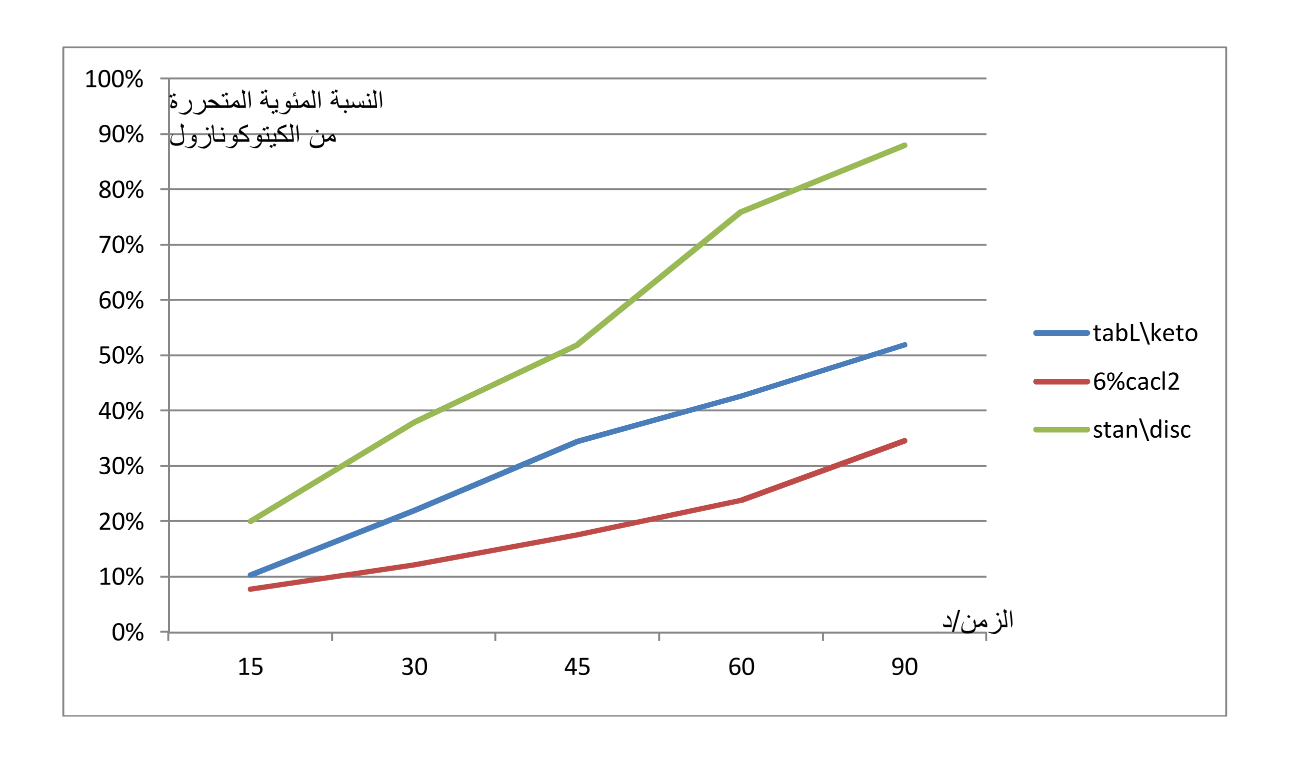
أقراص عيارية	١/٢ مضغوطة كيتوكونازول	F_9	F_8	F_7	الزمن/ دقيقة
20%	10.3%	8.6%	7.8%	6.6%	15
38%	22%	16.5%	12.2%	11.4%	30
52%	34.5%	22%	17.6%	18.5%	45
76%	42.7%	28.2%	23.8%	25.7%	60
88%	51.9%	35.6%	34.6%	32.2%	90



الشكل (٩) : النسبة المئوية لتحرر الكيتوكونازول من الكريات غير المشبكة باستخدام تراكيز مختلفة من كلوريدالكالسيوم بدلالة الزمن.

من الشكل نجد أنه لايوجد فارق معتد به احصائياً بين النسبة ٤% من كلوريد الكالسيوم والنسبة ٦% وذلك عند جميع النقاط الزمنية في إطلاق الكيتوكونازول من كريات البكتين ، في حين كان الفارق الاحصائي كبير بين النسبة ٨% وبين النسبتين السابقتين ، وبالاعتماد على الفحوص الأخرى التي سنذكرها لاحقاً

والدراسة التي أجريت حول علاقة تركيز كلوريد الكالسيوم في تشكيل كريات البكتين نلاحظ أن النسبة ٦% قد أعطت أفضل النتائج في جميع الفحوص التي أنجزت.



الشكل (١٠): النسبة المئوية لتحرر الكيتوكونازول من الكريات غير المشبكة والأقراص الجاهزة والأقراص العيارية بدلالة الزمن .

من الشكل(١٠) نجد أن تحرر الكيتوكونازول من الصيغ الجاهزة والأقراص كان أسرع من كريات البكتين وهذا يدل على قدرة البكتين على الاحتفاظ بالمادة الدوائية حتى قبل التشبيك.

٣-٥ فحص تجانس المحتوى :

تم أخذ ثلاثة مجموعات من كل صيغة وكل مجموعةتحوي عشرة كريات ثم أخـُذ المتوسط الحسابي للمجموعات الثلاثة بعد إجراء فحص تجانس المحتوى كما سيذكر لاحقاً مع النتائج.

رابعاً: النتائج Results:

٣-١ فحص تجانس وزن الكريات المحضرة وفق الصيغ المذكورة في الجدول (٢) :

يبين الجدول(٦) تأثيرتغير نسبة كلوريد الكالسيوم المستخدمة في تحضير كريات بكتينات الكالسيوم على تجانس الوزن وذلك بعد وزن ستة مجموعات من كل صيغة وكل مجموعة تحوي على عشرين كرية ثم أخذ

المتوسط الحسابي لكل مجموعة وبعد ذلك المتوسط الحسابي للمجموعات فكان الوزن الوسطي مقدراً بالملغ كما يلي :

الجدول (٦): تأثيرتغير نسبة كلوريد الكالسيوم المستخدمة في فحص تجانس وزن (ملغ) كريات البكتين الحاوية على النيستاتين أو الكيتوكونازول .

الصيغ المدروسة	F1	F2	F3	F4	F5	F6	F7	F8	F9
المتوسط الحسابي(ملغ)	2.9	3.22	4.01	3.44	3.9	4.92	3.45	3.84	4.21
الانحراف المعياري	0.016	0.009	0.061	0.057	0.003	0.011	0.089	0.009	0.020

نجد من الجدول(٦) أن إضافة نسبة ٦% من كلوريد الكالسيوم إلى مزيج البكتين قد أعطت أفضل النتائج من حيث تجانس الوزن، لذلك تم اعتمادهذه النسبة من كلوريد الكالسيوم، وتبين أنها الأفضل أيضاً فيما بعد على تجانس أبعاد الكريات وتجانس المحتوى من المادة الفعالة وسابقاً في إطلاق المادة الفعالة.

-وقد درس تأثير بلمرات الايدراجيت بنوعيه RL,RSعلى تجانس وزن كريات النستاتين والكيتوكونازول بعد استخدام نسبة ٦%للكلوريد، وسُجلت النتائج في الجدول (٧).

الجدول(٧): تأثير بلمرات الايدراجيت في تجانس أوزان(ملغ) كريات البكتين الحاوية على النستاتين والكيتوكونازول .

الصيغ المدروسة	F10	F11	F12	F18	F19	F20
المتوسط الحسابي(ملغ)	4.5	4.06	4.2	4.3	4	4.1
الانحراف المعياري	0.009	0.022	0.005	0.029	0.017	0.005

نجد من الجدول (٧) أن الايدراجيت بنوعيه RL,RSلم يؤثر في تجانس وزن الكريات الحاوية على النيستاتين أو الكيتوكونازول حيث أن الانحراف المعياري كانضيقاً (صغيراً) وكانت الأوزان متقاربة بوجود مزيج الايدراجيت كما في الصيغ (F20,F12).

-وقد استعمل الHPMC بالمشاركة مع النستاتين والكيتوكونازول بتركيزين مختلفين في كل صيغة وسُجلت النتائج في الجدول (٨).

الجدول8: تأثير بلمر هيدروكسي بروبيل ميثيل سلولوز HPMC في تجانس وزن (ملغ) كريات البكتين الحاوية على النيستاتين أو الكيتوكونازول.

الصيغ المدروسة	**F13**	**F14**	**F21**	**F22**
المتوسط الحسابي(ملغ)	3.2	3.63	3.1	3.5
الانحراف المعياري	0.039	0.021	0.010	0.037

نلاحظ من الجدول(٨) أن الهيدروكسي بروبيل ميتيل سيللوز بتركيز 0.02% مع النستاتين(F13) قد أعطى انحراف معياري أعلى من النسبة 0.01 %(F14) ، أما مع الكيتوكونازول فكانت النسبة 0.02 % من HPMC (F21)أفضل من حيث تجانس الوزن ً .

أما مع البولي ايتلين امين فقد سُجلت النتائج في الجدول (٩) كما يلي:

الجدول9 تأثير بلمر البولي اتيلين امين PEI في تجانس وزن (ملغ) كريات البكتينالحاوية على النيستاتينو الكيتوكونازول

الصيغ المدروسة	**F15**	**F16**	**F23**	**F24**
المتوسط الحسابي(ملغ)	3.2	3.4	2.92	3.24
الانحراف المعياري	0.013	0.032	0.013	0.021

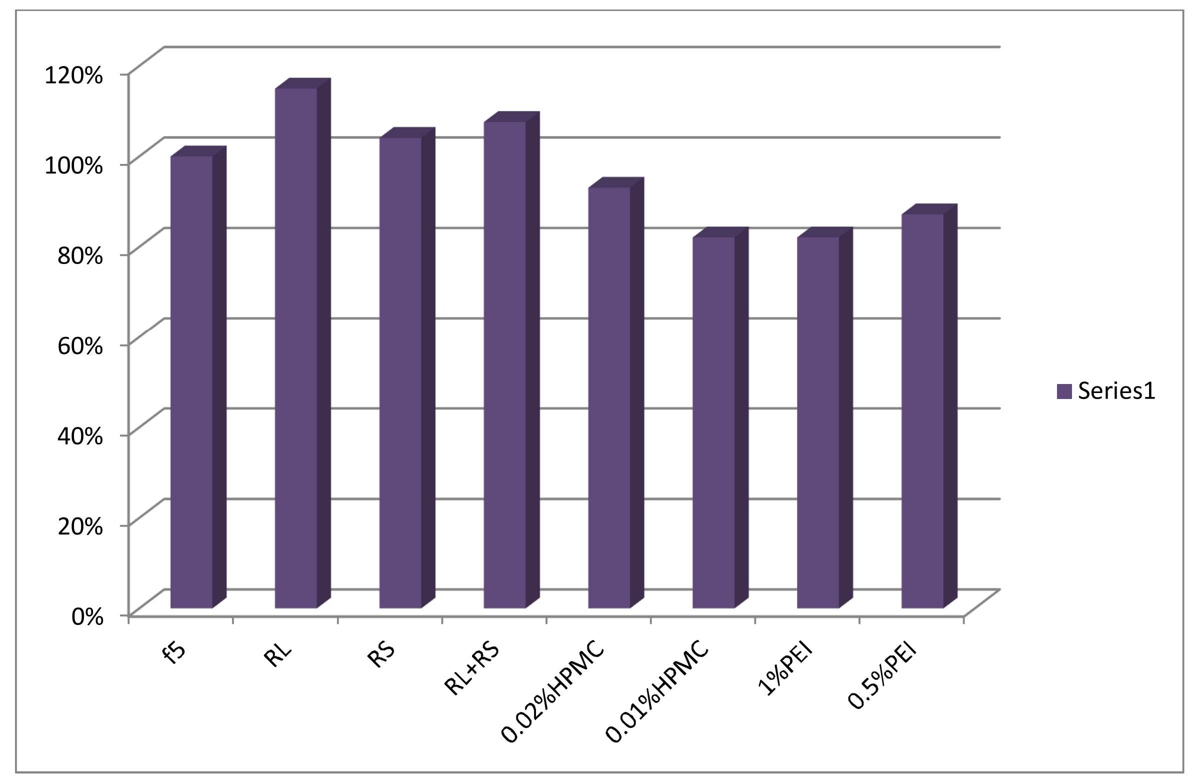
وجد من الدراسة السابقةأن البولي اتيلين امين بنسبة 1 % (F15),(F23) قد أعطى تجانس في الوزن متساو تقريباً مع كل من النستاتين والكيتوكونازول ولم يكن هناك فارق احصائياً يعتد به وكذلك كانت النسبة 0.5 %مقبولة احصائياً.

وقد بينت الدراسة التي أجريت على الكريات الرطبة أن البلمرات قد أعطت زيادة في وزن الكريات مع الايدراجيتRL,HPMC وهي رطبة،ثم بعد التجفيف كان هناك نقصان في الوزن وهذا يعود إلى قدرة كل من البلمرين السابقين على جذب الماء (قبل التجفيف) وبالتالي فقدان الماء بشكل اكبر بعد التجفيف ،أما مع البولي اتيلين إمين فقد كان وزن الكريات الرطبة قبل التشبيك 21.65غ ووزنها بعد التشبيك لمدة ساعة 18.34 غ أي هناك خسارة في الوزن بمقدار 3.31 غ وأدى إلى نقصان واضح في وزن الكرية الجافة

وكلما ازدادت نسبة البلمر أدى إلى نقص وزن الكرية بعد التجفيف .أما بالنسبة للايدراجيت بأنواعه المختلفة ونسبه المختلفة فقد أدى إلى زيادة وزن الكرية بعد التجفيف الحاوية على النيستاتين أو الحاوية على الكيتوكونازول، في حين أدى وجود الHPMC إلى نقص وزن كريات النيستاتين أما مع كريات الكيتوكونازول فقد أدى وجوده إلى زيادة في وزن الكرية الجافة، وقد يعزى ذلك إلى إنحلاله في معلق النيستاتين مع البكتين في حين بقاؤه معلق مع الكيتوكونازول، وفيما يلي شكل الكريات الرطبة للنيستاتين مع HPMC والكيتوكونازول مع الـ HPMC.ويوضح الجدول(١٠) والشكل(١١) النسبة المئوية لتغير وزن الكريات الجافة للنستاتين بعد التشبيك بتغير نوع ونسبة المشبك.

الجدول(١٠): النسبة المئوية لتغير وزن الكريات الجافة بعد التشبيك بالبلمرات المختلفة بالمقارنة مع كريات النيستاتين غير المشبكة.

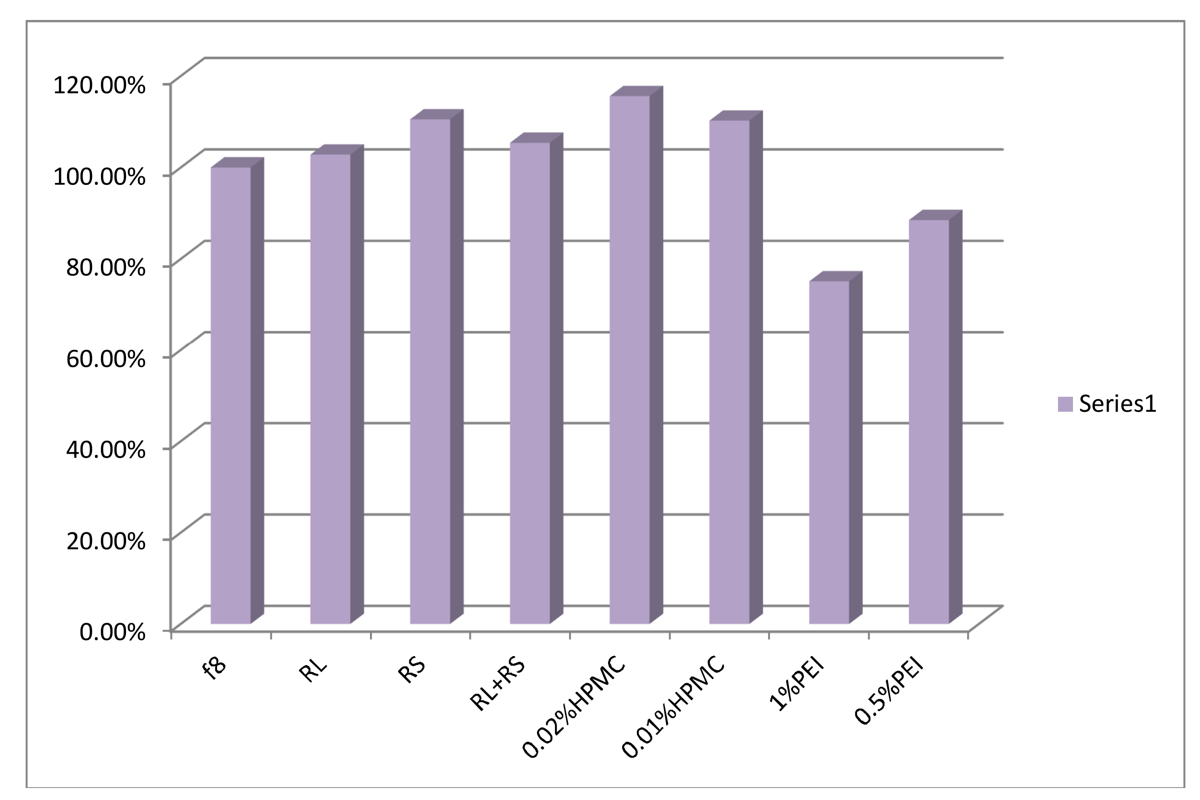
الصيغ المدروسة	F5	RL	RS	RL+RS	%0.02 HPMC	%0.01 HPMC	PEI%1	%0.5 PEI
النسبة المئوية	100%	%115.3	%104.1	%107.6	%82.05	%92.3	% 82.0	%87.1



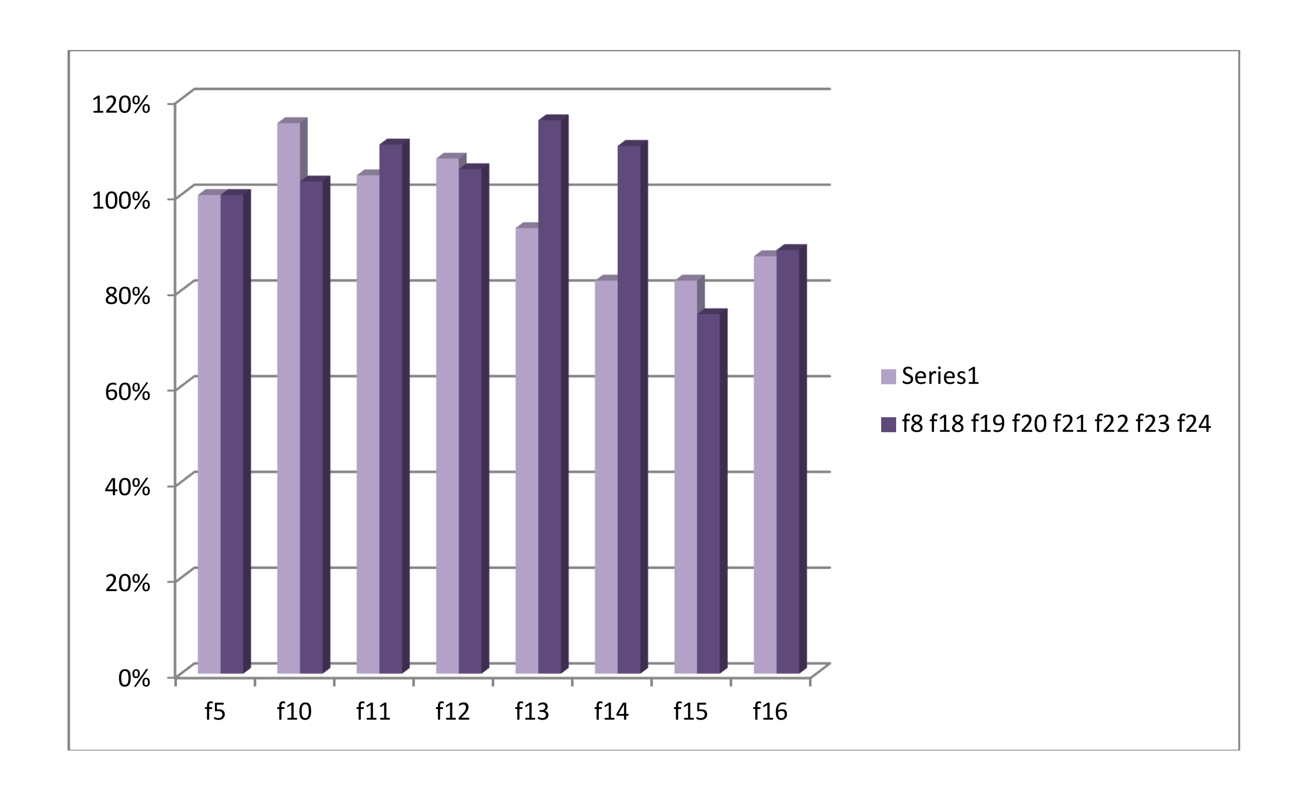
الشكل(١١): النسبة المئوية لمعدل تغير وزن كريات النيستاتين بتغير البلمر المستخدم في التشبيك.

الجدول11: النسبة المئوية لتغير وزن الكريات الجافة بعد التشبيك بالبلمرات المختلفة بالمقارنة مع كريات الكيتوكونازول غير المشبكة.

الصيغ المدروسة	F8	RL	RS	RL+RS	HPMC % 0.02	HPMC %0.01	PEI% 1	PEI %0.5
النسبة المئوية	%١٠٠	%111.0	%104.1	%106.7	%80.7	%91.1	%75.5	%84.3

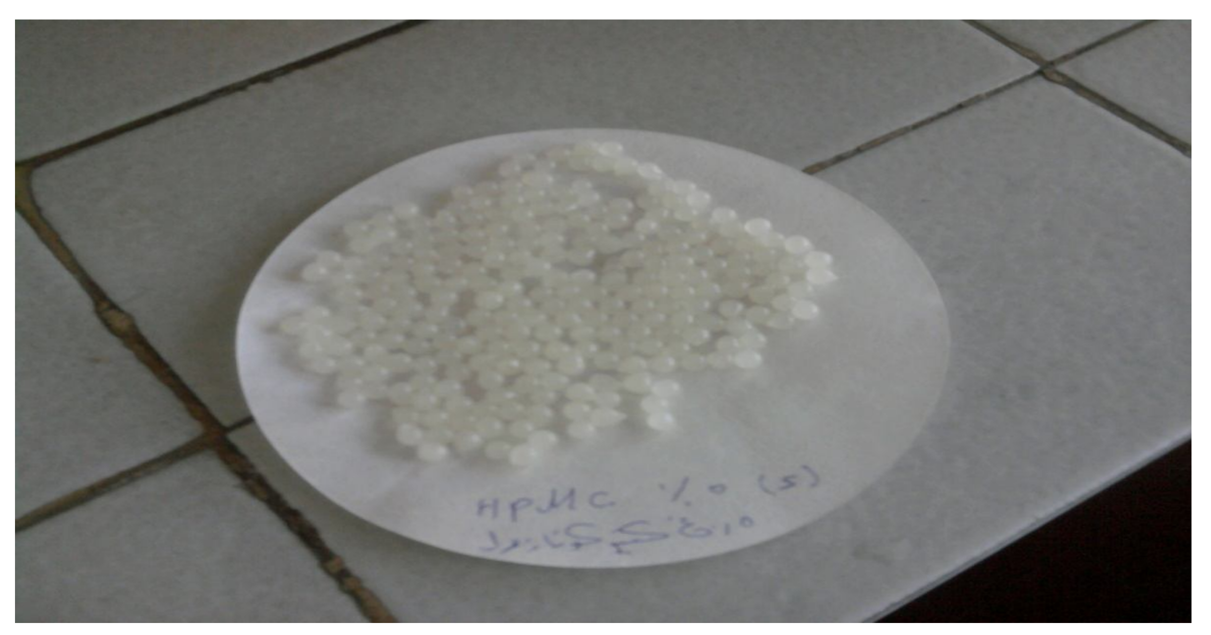


الشكل(١٢): النسبة المئوية لمعدل تغيروز ان كريات الكيتوكونازول بتغير البلمر المستخدم في التشبيك.



الشكل(١٣): مقارنة معدل تغير النسبة المئوية لوزن كريات النيستاتين والكيتوكونازول لجميع الصيغ.

وفيما يلي أشكال كريات البكتين الحاوية على HPMC لكل من كريات النستاتين والكيتوكونازول وهي بالحالة الرطبة :



الشكل (١٤) :كريات الكيتوكونازول المشبكة مع الHPMC وهي رطبة.



الشكل (١٥) : كريات النستاتين المشبكة مع بلمر الHPMC وهي رطبة.

٢ –فحص تجانس أبعاد الكريات المحضرة وفق الصيغ المذكورة سابقا:

لفحص أبعاد كريات البكتين تم أخذ مجموعتين من كل صيغة وكل مجموعة تتألف من عشر كريات وأخذ المتوسط الحسابي لكل مجموعة ، وذلك بعد تجفيفها حتى الوزن الثابت وثم قياس الأبعاد على جهاز بياكوليس ديجيتال .وفيما يلي الجداول التي تلخص النتائج.

– يوضح الجدول (١٢) تأثير نسبة كلوريد الكالسيوم على تجانس أبعاد كريات النستاتين والكيتوكونازول.

الجدول(١٢) تأثير تغير نسبة كلوريد الكالسيوم المستخدمة على تجانس أبعاد(ملم) كريات البكتين الجافة وذلك بالنسبة للنستاتين والكيتوكونازول.

الصيغ المدروسة	F1	F2	F3	F4	F5	F6	F7	F8	F9
متوسط المجموعة ١(ملم)	1.93	2.32	2.49	2.26	2.62	2.95	2.39	2.68	2.75
متوسط المجموعة ٢(ملم)	1.84	2.41	2.62	2.37	2.61	2.86	2.48	2.61	2.69
المتوسط(ملم)	1.88	2.36	2.55	2.31	2.61	2.90	2.43	2.64	2.72
الانحراف المعياري	0.001	0.002	0.003	0.002	0.000	0.001	0.002	0.001	0.003

نجد من الجدول رقم (١٢) أن نسبة ٦% كلوريد الكالسيوم قد أعطت كذلك كريات متجانسة من حيث الأبعاد سواء في الحلة الرطبة وكذلك في الحالة الجافة ،لذلك اعتمدت هذه النسبة في تحضير الكريات من أجل دراسة تأثير البلمرات على كريات النيستاتين والكيتوكونازول وقد تم تنظيم الجداول التالية.

الجدول(١٣): تأثير البلمرات المستخدمة من الايدراجيت في تجانس أبعاد(ملم) كريات النيستاتين والكيتوكونازول.

الصيغ المدروسة	F10	F11	F12	F18	F19	F20
متوسط المجموعة١(ملم)	2.73	2.64	2.7	2.74	2.66	2.73
متوسط المجموعة٢(ملم)	2.78	2.69	2.75	2.77	2.67	2.76
المتوسط (ملم)	2.75	2.66	2.72	2.75	2.66	2.74
الانحراف المعياري	0.014	0.010	0.001	0.021	0.012	0.000

يوضح الجدول رقم (١٣) أن الايدراجيت بنوعيه ونسبه المختلفة قد أعطى كريات متجانسة في أبعادها وشكلها الكروي، وكان الانحراف المعياري صغير جداً مع مزيج الايدراجيت (F12,F20) بالنسبة إلى الانحراف المعياري مع وجود الايدراجيت بنوعيه بالنسبة لكريات النستاتين والكيتوكونازول .

الجدول(١٤): تأثير البلمرات المستخدمة من HPMC على تجانس أبعاد(ملم) كريات النيستاتين والكيتوكونازول.

الصيغ المدروسة	F13	F14	F21	F22
متوسط المجموعة١(ملم)	2.34	2.42	2.32	2.45
متوسط المجموعة٢(ملم)	2.41	2.45	2.38	2.44
المتوسط (ملم)	2.37	2.43	2.35	2.44
الانحراف المعياري	0.008	0.003	0.014	0.025

كما أثر بلمر HPMC في تجانس الوزن للكريات فقد أدى إلى تباين قليل في أبعاد كريات النيستاتين، ولكن التباين كان أكبر في كريات الكيتوكونازول حيث كان الانحراف المعياري أكبر وهذا ينسجم مع نتائج فحص تجانس الوزن.

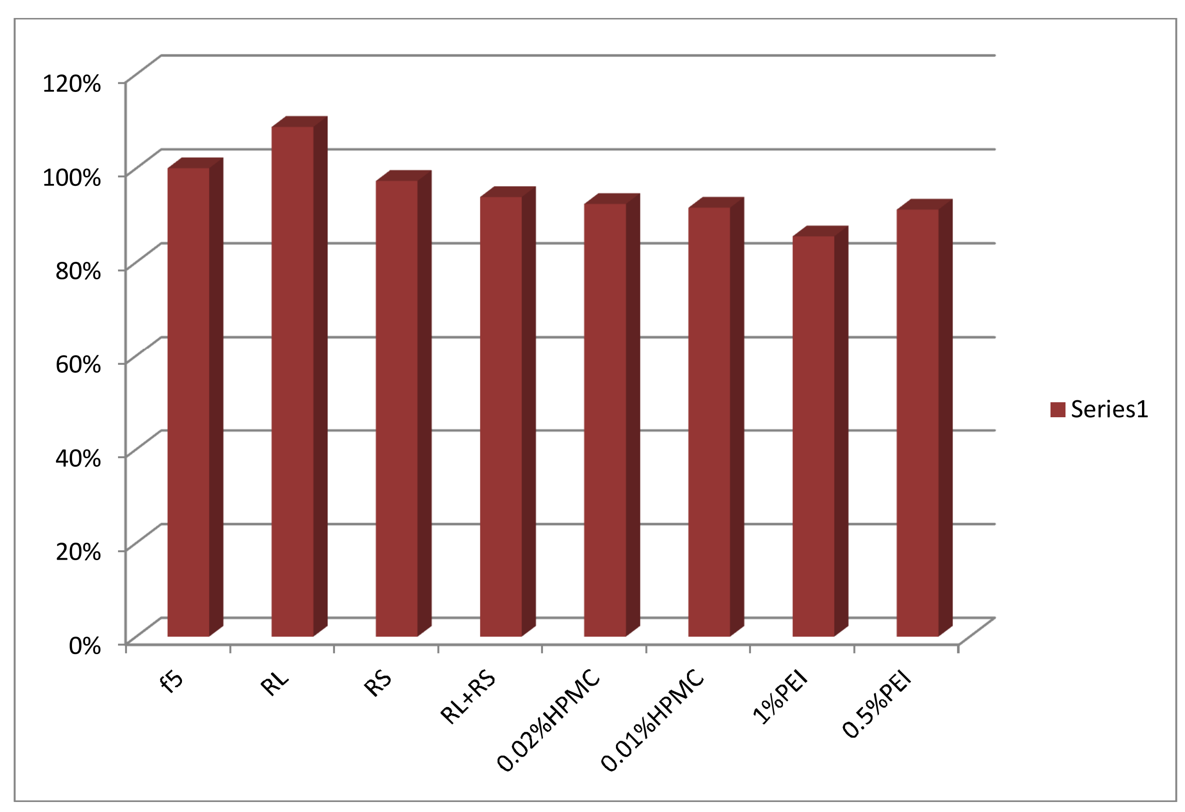
الجدول(١٥): تأثير البلمرات المستخدمة من PEI على تجانس أبعاد(ملم) كريات النيستاتين و الكيتوكونازول.

الصيغ المدروسة	F15	F16	F23	F24
متوسط المجموعة ١	2.3	2.45	2.39	2.48
متوسط المجموعة ٢	2.36	2.48	2.41	2.43
المتوسط	2.33	2.46	2.4	2.45
الانحراف المعياري	0.004	0.009	0.002	0.004

ويوضح الجدول (١٥) أن وجود البولي ايتلين امين قد أدى إلى تناقص في أبعاد كل من كريات النستاتين والكيتوكونازول بعد التجفيف كما يوضح الشكل (١٦) النسبة المئوية لتغير أبعاد الكريات الجافة بعد التشبيك بالبلمرات المختلفة لكريات النستاتين .

الجدول(١٦): النسبة المئوية لتغير أبعاد الكريات الجافة(ملم) بعد التشبيك بالمقارنة مع كريات النيستاتين غير المشبكة.

الصيغ المدروسة	F5	F10	F11	F12	F13	F14	F15	F16
النسبة المئوية	%١٠٠	%105	%102	%104	%91.8	%93	%89.2	%94.2

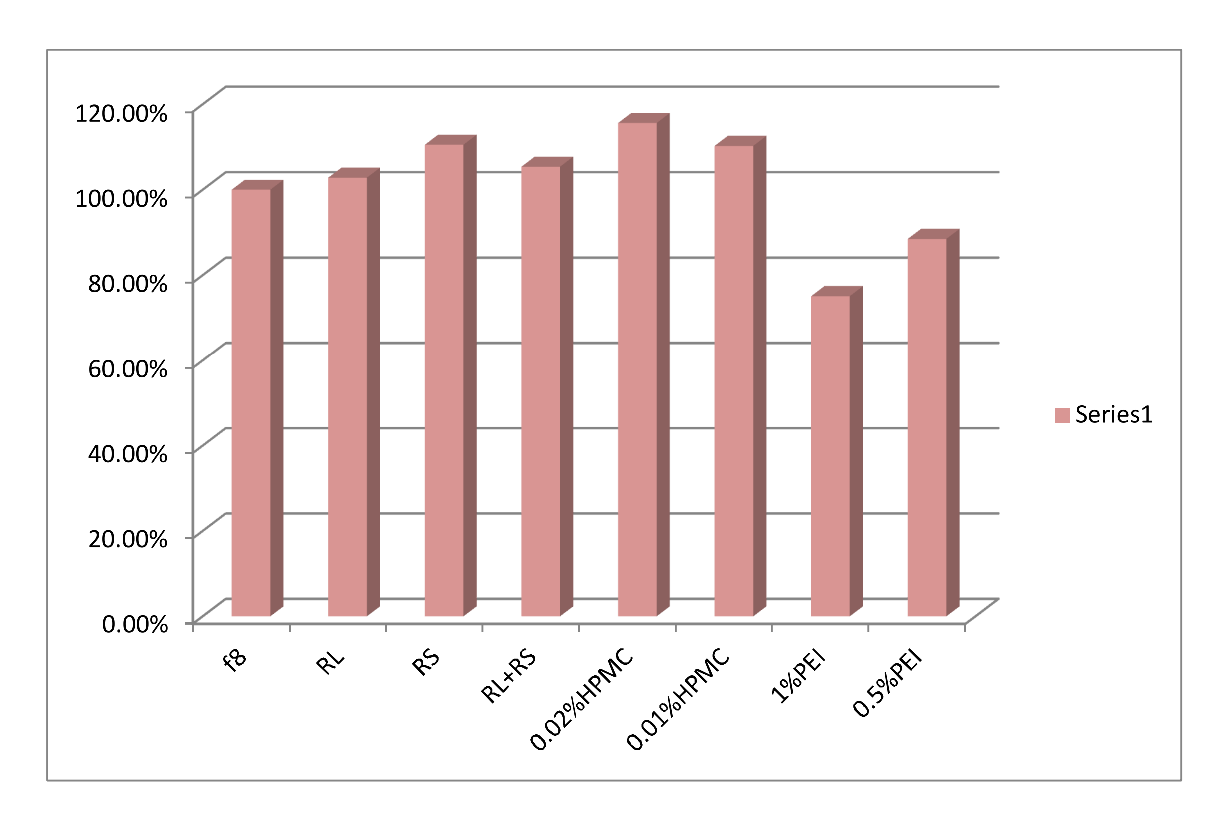


الشكل(١٦): النسبة المئوية لمعدل تغير لأبعاد كريات النيستاتين بتغير نوع المشبك.

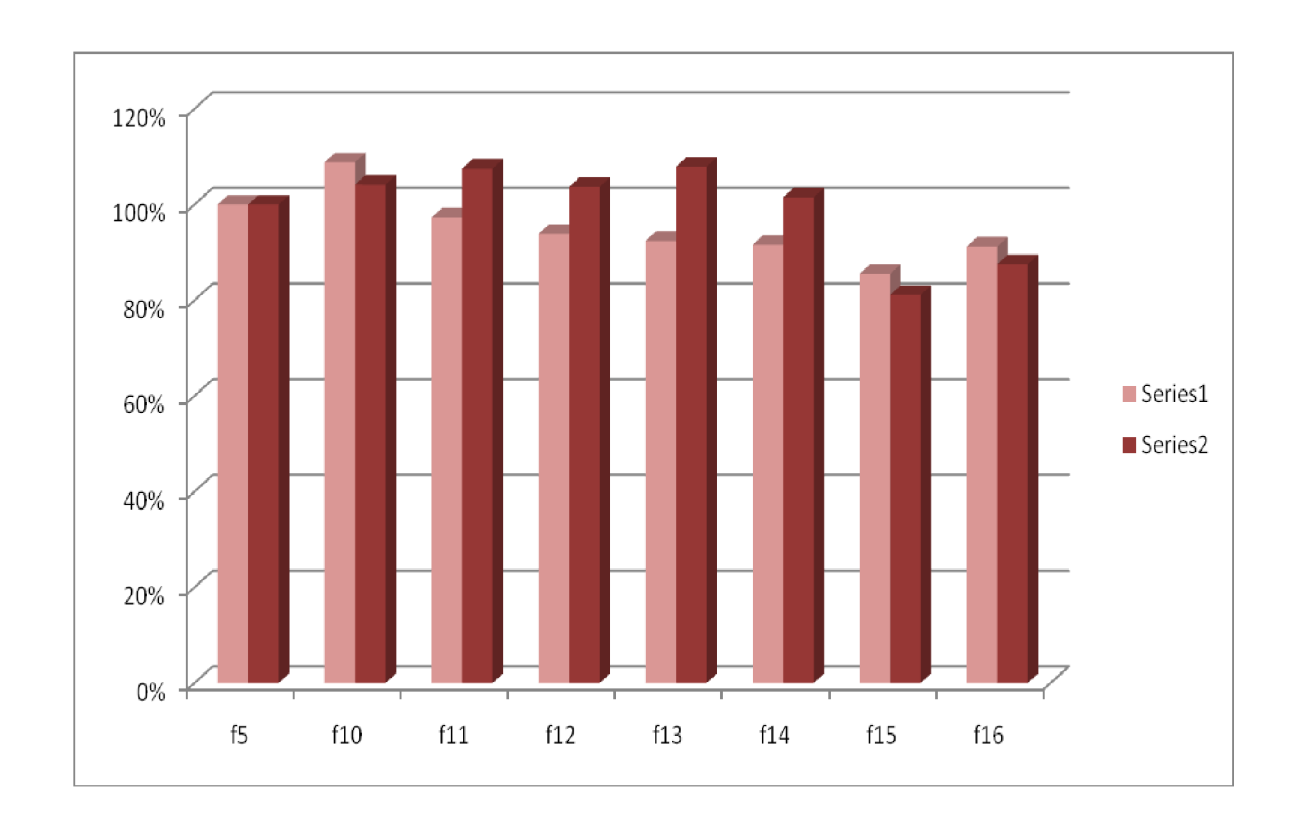
ويوضح الجدول (١٧) والشكل (١٧) النسبة المئوية لتغير أبعاد الكريات الجافة بعد التشبيك بالبلمرات المختلفة لكريات الكيتوكونازول.

الجدول(١٧): النسبة المئوية لتغير أبعاد الكريات الجافة بعد التشبيك بالمقارنة مع كريات الكيتوكونازول غير المشبكة.

الصيغ المدروسة	F8	F18	F19	F20	F21	F22	F23	F24
النسبة المئوية	%١٠٠	%104.1	%100.7	%103.7	%89	%92.4	%90.9	%92.8



الشكل(١٧): النسبة المئوية لمعدل تغير أبعاد كريات الكيتوكونازول بتغير نوع المشبك المستعمل.



الشكل (١٨):مقارنة معدل تغير النسبة المئوية لأبعاد كريات النستاتين والكيتوكونازول لجميع الصيغ المدروسة.

من الشكل (١٨) نجد أن البلمرات المختلفة قد أبدت زيادة في أبعاد كريات البكتين وكانت هذه الزيادة أكبر مع النستاتين منها مع الكيتوكونازول وهذه النتائج تتفق مع زيادة الوزن أيضاً.

٣- فحص تجانس المحتوى :

أ-**كريات النيستاتين** تم أخذ عشر ة كريات من كل صيغة ووضعت في بيشر زجاجي يحوي ٥ مل ماء لمدة ١/٢ساعة ثم نبدأ بهرس الكريات بالقضيب الزجاجي هرساً كاملاً حتى يتحول البكتين إلى قشور رقيقة جداً أو شبكة هلامية، وبعد ذلك نقوم بوضع ١ مل من دي متيل فورماميد لحل النيستاتين ثم بالترشيح والتمديد إلى بالون سعة ٢٥مل بالماء المقطر بعد غسل الرشاحة عدة مرات قبل التمديد ثم يقرأ الامتصاص على جهاز السبكتروفوتومتر بطول موجة ٣٠٦نانومتر، و هو طول موجة الامتصاص الأعظمي كما ذكرنا في معايرة النيستاتين ثم تحسب محتوى الكرية من النستاتين. أعيدت التجربة ثلاث مرات وكانت نتائج المعايرة متقاربة جداً مما يدل على تجانس محتوى الكريات كما في الجدول التالي:

الجدول (١٨):متوسط قيم الامتصاص المقابلة للتراكيز لكل من كريات النيستاتين غير المشبكة والمشبكة والأقراص الورقية.

الصيغ المدروسة	F5	F10	F11	F12	F13	F14	F15	F16	الأقراص الورقية
متوسط الامتصاص	٠,٤٦٧	٠,٤٨٩	٠,٤٢٥	٠,٤٤٦	٠,٤٤٦	٠,٤٣٥	٠,٤٨٩	٠,٤٤٦	٠,٤٦٧
متوسط التراكزمكغ/مل	٢٣	٢٤	٢١	٢٢	٢٢	٢١,٥	٢٤	٢٢	٢٣

وتمت معايرة كريات النيستاتين بالمعايرة الحيوية كما يلي حسب (USP30)

تؤخذ ٥ كريات وتوضع في ٥ مل ماء مدة ١/٢ ساعة ثم تهرس الكريات كما في السابق ثم يرشح ويوضع في ١ مل دي متيل فورماميد لحل النيستاتين ثم يكمل بالماء المقطر إلى بالون معاير سعته ١٠ مل وتوضع

كما ذكر في المعايرة الجرثومية يؤخذ منها ٢٠٠ مكرون وتقارن مع الشاهد حيث تم أخذ ٤ قياسات من الشاهد والعينات فكان قطر هالات الشاهد كما يلي

الشاهد $St1=18.03$, $st2=17.67$, $st3=19.11$, $st4=17.65$, $st_{ave}=18.1$

$A_1=21.4$ $A_2=19.43$ $A_3=21.5$ $A_4=19.13$ $A_{ave}=20.3$ العينات

$B_1=19.63$ $B_2=19.46$ $B_3=21.45$ $B_4=21.68$ $B_{ave}=20.55$

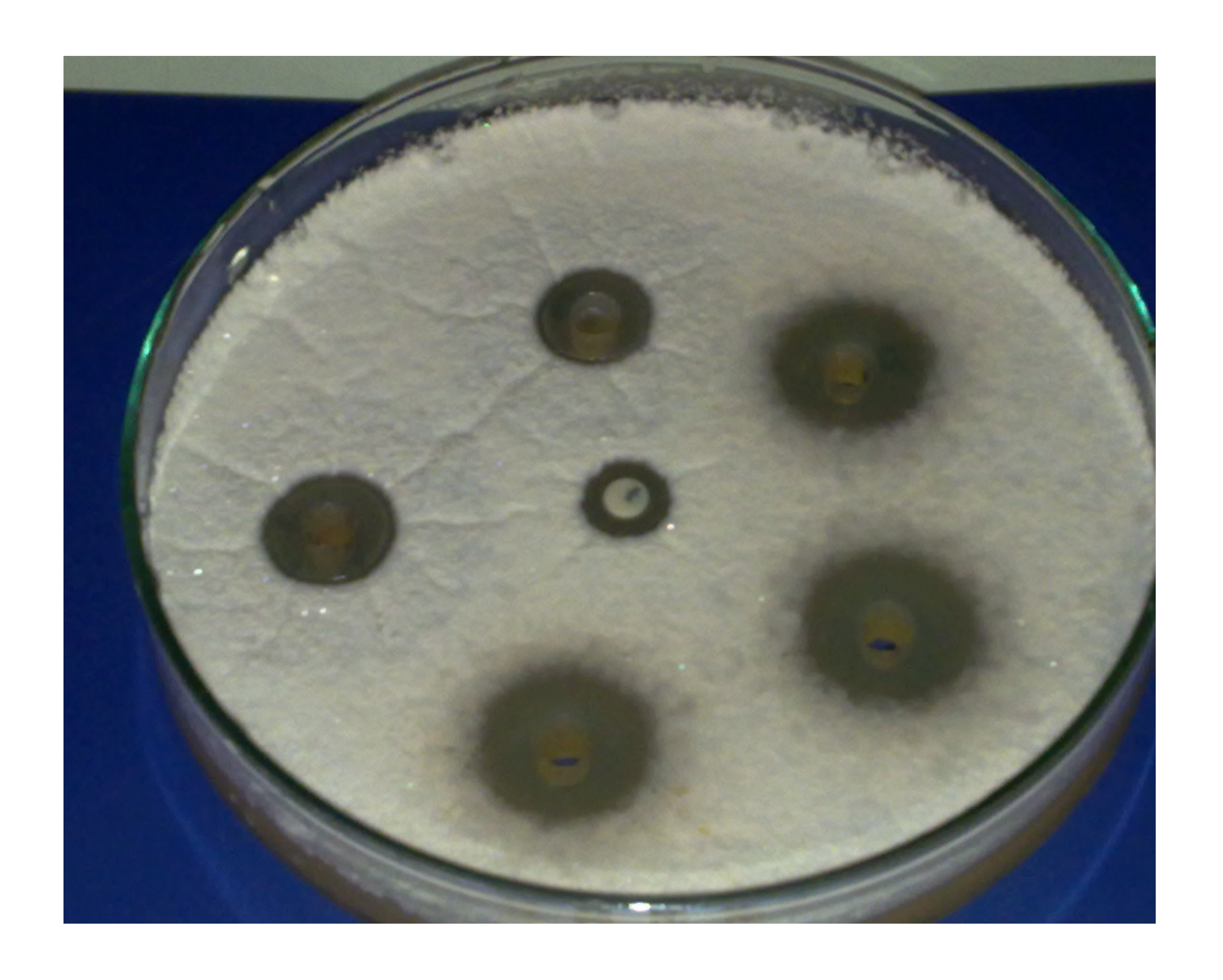
ويتم حساب التراكيز كما يلي:

الشاهد$St=100\%$

العينات$A=20.32\times100\backslash18.11=112.2\%$

العينات(القرص العياري)$B=20.55\times100\backslash18.11=113.47\%$

ويوضح الشكل (19) المعايرة البيولوجية لكريات النستاتين (A)والشاهد(St) والقرص العياري(B)



الشكل (19) :المعايرة البيولوجية لكريات النستاتين والقرص العياري.

٢ –فحص تجانس محتوى كريات الكيتوكونازول:

نأخذ عشر كريات من كل صيغة وتوضع في ٢ مل ماء في بيشر زجاجي لمدة ١/٢ ساعة حتى ينحل أو يهلم البكتين قليلاً ثم نبدأ بالهرس الميكانيكي هرساً تاماً حتى تتحول قشور البكتين إلى شبكة من الهلام ثم يوضع الميثانول ليحل الكيتوكونازول ويرشح المحلول إلىبالون معاير سعة ٢٥مل بعد غسل الرشاحة عدة مرات بالميثانول ثم يمرر المحلول قبل التمديد على مراشح 0.45 ميكرومتر ثم يقرأ الامتصاص على السبكروفوتومتر بطول موجة ٢٩٦ نانومتر وهو طول موجة الامتصاص الأعظمي (أعيدت التجربة ثلاث مرات وكانت النتائج متقاربة مما يدل على تجانس محتوى الكريات) كما في الجدول التالي:

الجدول(١٩): متوسط قيم الامتصاص المقابلة للتراكيز لكل من كريات الكيتوكونازول المشبكة وغير المشبكة والأقراص الور قية.

الصيغ المدروسة	F8	F18	F19	F20	F21	F22	F23	F24	الأقراص الورقية
متوسط الامتصاص	٠,٠٢٤	0.075	0.085	0.081	0.075	0.036	0.024	0.026	٠,٠٢٦
متوسط التراكيز مكغ/ مل	٢٠	25	27	26	25	29	20	22	٢٢

٤- دراسة تحرر المضاد الفطري من كريات بكتينات الكالسيوم وذلك في الدارئات المختلفة:

أ- دراسة تحرر كريات النيستاتين المشبكة وغير المشبكة والمضغوطة الجاهزة وذلك في درائات مختلفة حسب طريقة العمل التالية:

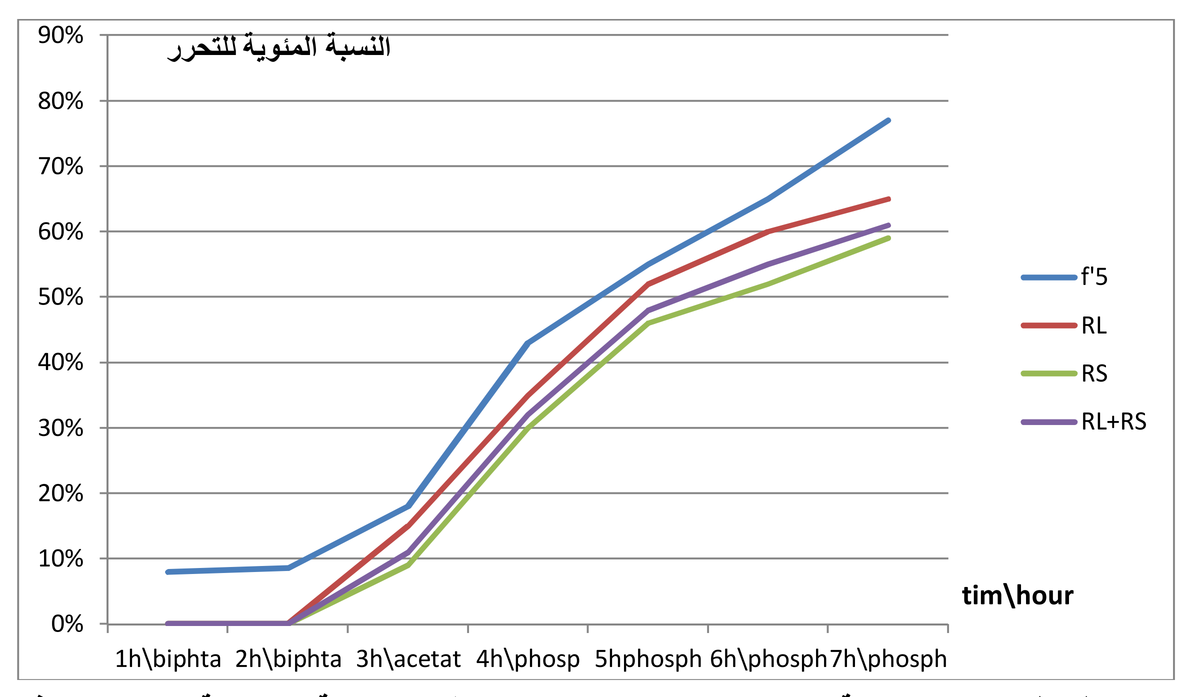
يوضع ٦٥٠ ملغ من كل صيغة من الكريات في سلة جهاز Dissolution وتملأ الأحواض بدارئة بي فتالات pH=2.4، ثم يدرس التحرر لمدة ساعتين، بعد ذلك وبعد ضبط سرعة الدوران r.p.m 75، ودرجة الحرارة 0.5٣٧ ±م، وبعد مرور ساعتين، تسحب عينات من الأحواض وترفع السلات، ثم تفريغ الأحواض وتغسل بالماء المقطر، ثم تعبئ بدارئة الاستيات pH=4.2 وتضبط سرعة الدوران، ودرجة الحرارة، ثم تنزل السلات. نقوم بدراسة التحرر لمدة ساعة واحدة، ويعاد العمل كالسابق، وبعد سحب العينات، تفرغ الأحواض بعد رفع السلات منها، وتغسل بالماء المقطر ثم تملأ بدارئة الفسفات pH=6.8، وتضبط سرعة دوران الجهاز ودرجة حرارة الأحواض، وبعد إنزال السلات ودراسة التحرر لمدة ٣-٤ ساعات، يجمع التحرر في كل مرحلة.

يبين الجدول (18) والشكل (٢٣) النسب المئوية لتحرر النيستاتين من الكريات غير المشبكة والمشبكة بالبلمرات المختلفة والأقراص الجاهزة في الدارئات المختلفة.

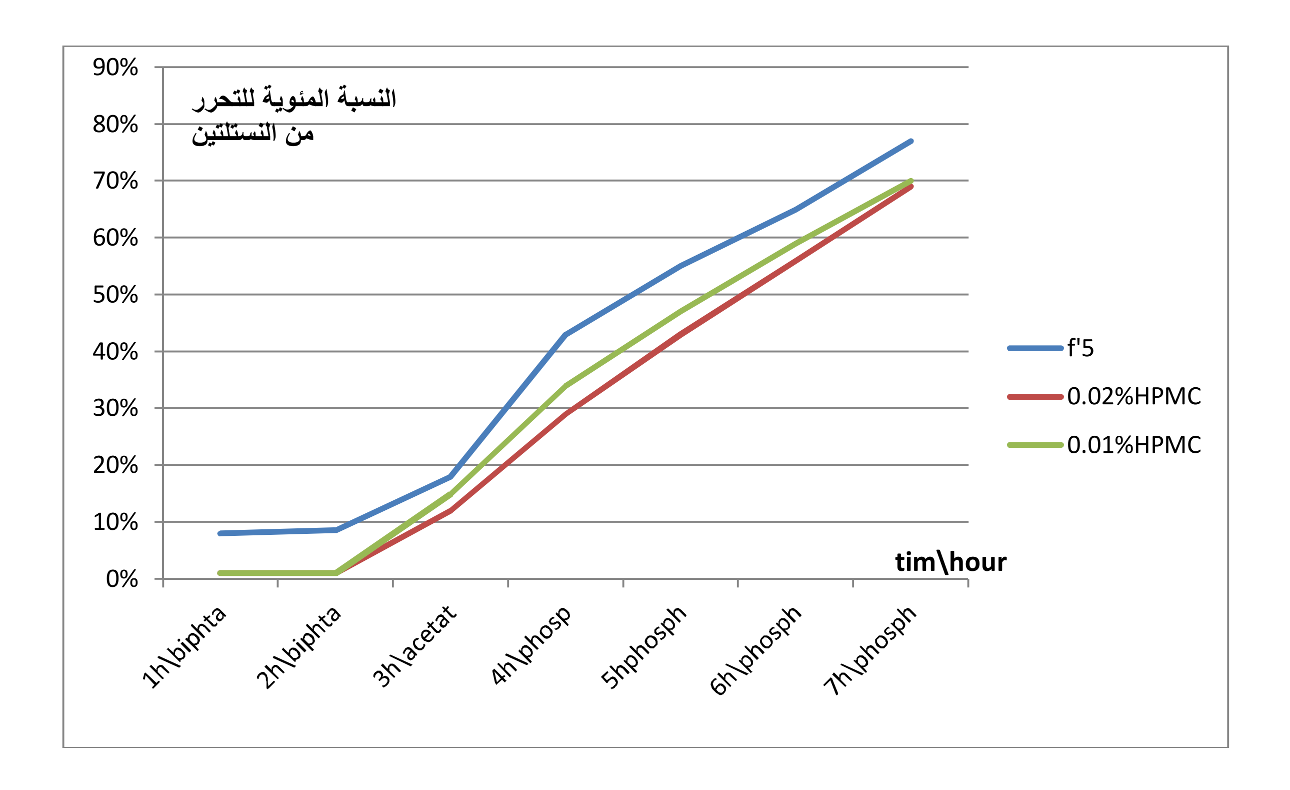
الجدول(٢٠): النسب المئوية لتحرر النيستاتين من الكريات غير المشبكة والمشبكة بالبلمرات المختلفة والأقراص الجاهزة في الدارئات المختلفة بدلالة الزمن .

الزمن/ساعة	F_5	F_{10}	F_{11}	F_{12}	F_{13}	F_{14}	F_{15}	F_{16}
ساعة/ بيفتالات	8%	0%	0%	0%	1%	1%	0%	0%
٢ ساعة/ بيفتالات	8.5%	0%	0%	0%	1%	1%	0%	0%
٣ ساعة/ أسيتات	18%	15%	9%	11%	12%	15%	7%	9%

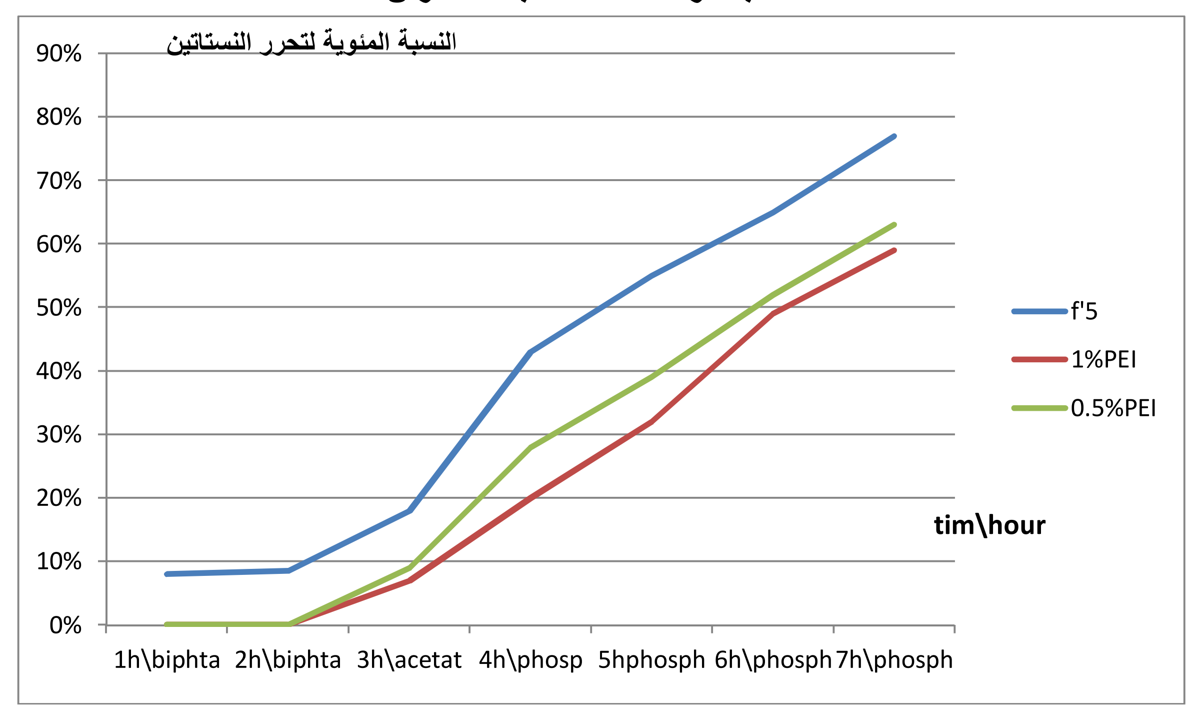
28%	20%	34%	29%	32%	30%	35%	43%	٤ ساعة/ فسفات
39%	32%	47%	43%	48%	46%	52%	55%	٥ ساعة/ فسفات
52%	49%	59%	56%	55%	52%	60%	65%	٦ ساعة/ فسفات
63%	59%	70%	69%	61%	59%	65%	77%	٧ ساعة/ فسفات



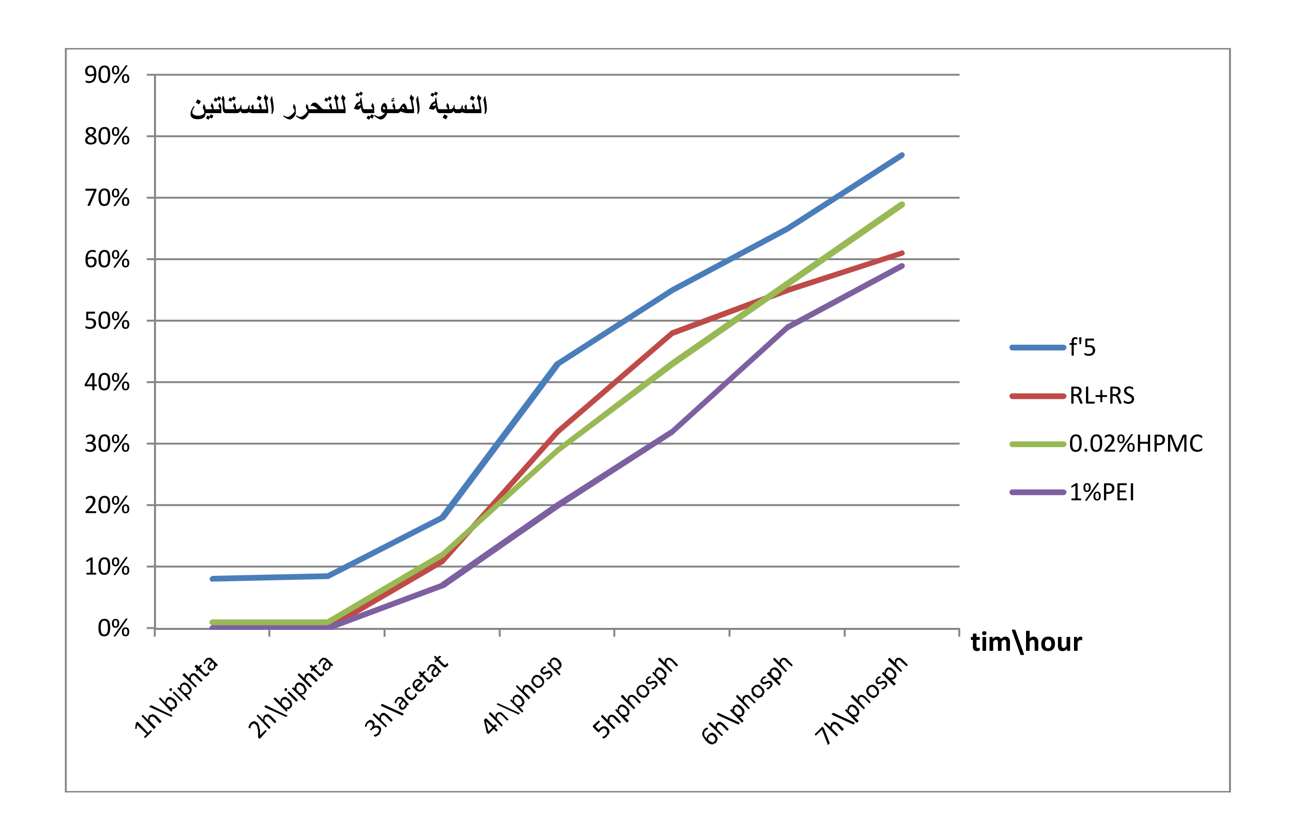
الشكل(٢٠): النسب المئوية لتحرر النيستاتين من الكريات غير المشبكة والمشبكة بالايدراجيت في الدارئات المختلفة بدلالة الزمن.



الشكل(٢١): النسبة المئوية لتحرر النيستاتين من الكريات غيرالمشبكة والمشبكة بالـ HMPC بالدارئات المختلفة بدلالة الزمن.



الشكل(٢٢): النسبة المئوية لتحررالنيستاتين من الكريات غير المشبكة والمشبكة بـ PEI بالدارئات المختلفة بدلالة الزمن.



الشكل (٢٣) مقارنة النسبة المئوية لتحرر النستاتين من الكريات المشبكة بالبلمرات المستخدمة وغير المشبكة والأقراص الجاهزة وذلك في الدارئات المختلفة بدلالة الزمن.

-مناقشة النتائج:

عند مقارنة تحرر النستاتين من الكريات المشبكة بالايدراجيت بنوعيه والهيدروكسي بروبيل ميتيل سيللوز والكريات غير المشبكة والمضغوطة الجاهزة في الدارئات المختلفة نجد مايلي :

١-في دارئة البي فتالات اي في Ph=2.4: كان هنك تحرر ٨% من الكريات غير المشبكة و٣٥% من القرص الجاهز على حين لم يتم أي تحرر مع الايدراجيت والHPMC والPEI في هذه الدارئة .

٢-في دارئة الاسيتات أي في Ph=4.2: تم تحرر ١٨% من النستاتين من الكريات غير المشبكة ومع الايدراجيت RL كان التحرر ١٥% بينما مع الRS ٩% ومع المزيج منهما كان ١١% وهذا لأن الايدراجيتRL يملك مجموعات اكثر من الأمونيوم الرباعية التي تسمح بنفوذ السوائل إلى داخل الكريات أكثر من RS ومع الHPMC كان التحرر أكبر وكلما زادت نسبة البلمر كلما قل التحرر،وقد يعزى ذلك على أن هذا البلمر قد شكل روابط أكثر مع البكتين لم تسمح بتحرر أكبر، أما مع الPEI فالتحرر كان أبطأ من باقي المشبكات المستعملة حيث لم تصل إلا لنسبة ٩% على حين القرص الجاهز قد حرر ٤٩% في هذه الدارئة .

٣-في دارئة الفوسفات أيPh=6.8 : كان التحرر في الكريات غير المشبكة ٧٧% بعد مرور ٤ ساعات ومع الايدراجيت حوالي ٦١% وكان التحرر أسرع مع الHPMC وبشكل أقل مع الPEI وكلما زادت نسبة المشبك كان التحرر أقل ،أما القرص الجاهز فقد وصل التحرر إلى قيمته العظمى بعد ٥ ساعات ونستنتج من ذلك أن البكتين مع المشبكات وخاصة الايدراجيت استطاع الاحتفاظ بالمادة الفعالة وايصالها على الوسط الشبيه بالمعوي وكان تحررها حتى في هذا الوسط بطيء وكذلك الأمر مع الPEI .

ونجد أن الكريات غير المشبكة قد أنتبجت في دارئة بي فتالات وغير ّت شكلها، في حين استطاعت الكريات المشبكة الاحتفاظ بشكلها، حتى في دارئة الفسفات حيث بعد مرور ٤ ساعات في درائة الفسفات وجدنا أن كريات البكتين المشبكة بالايدراجيت لم يطرأ أي تغير في شكل الكريات وتركت في المحلول الفسفاتي لليوم التالي وبعد التجفيف كانت فارغة تماماً (ذات مظهر شفاف) ،أما في الكريات المشبكة بالPEI فقد أنتبجت وأصبحت فارغة تماماً من محتواها.

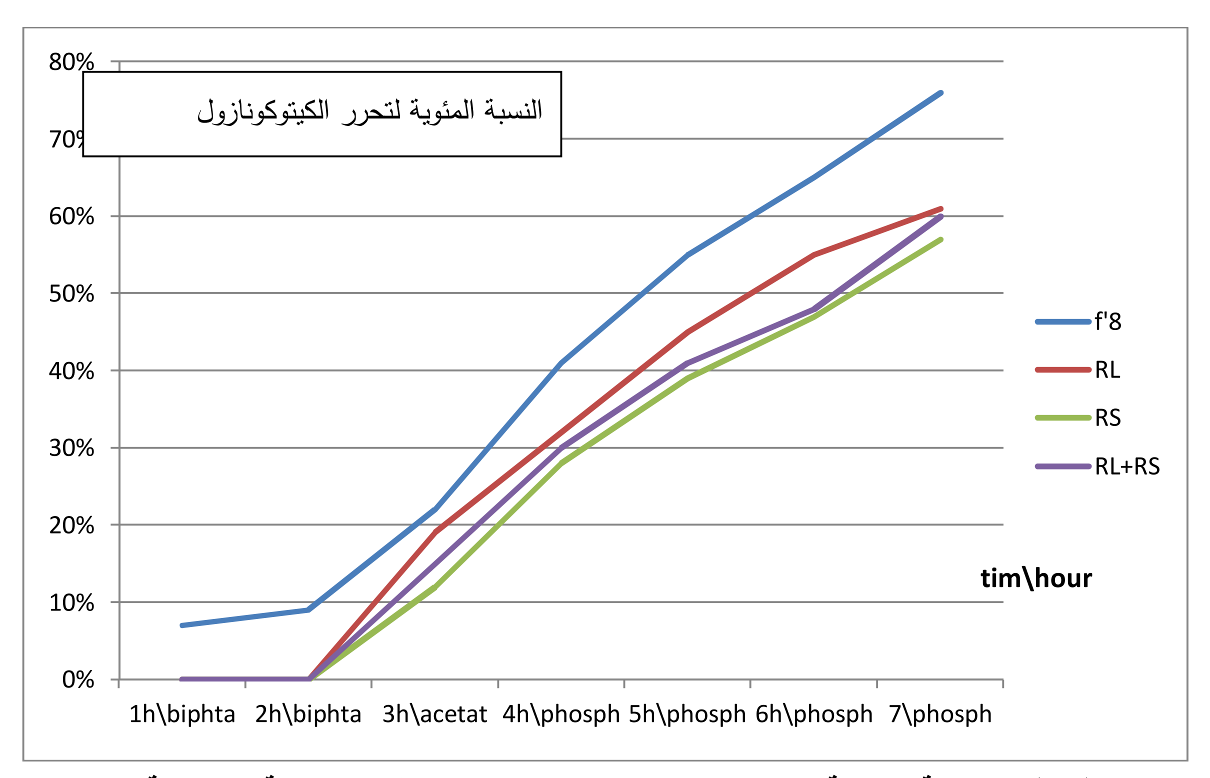
في حين أن المضغوطة الجاهزة لم يبق لها أي أثر بعد تفريغ دارئة البي فتالات مما يدل على قدرة البكتين مع المشبكات على الاحتفاظ بالمادة الدوائية، وهذا ما يفسر أيضاً عدم تحرر النيستاتين ١٠٠% من الكريات حتى بعد مرور ٥ ساعات، ويبدو أن البكتين مع البلمر قد شكل روابط قامت باحتجاز النيستاتين .

ب- دراسة تحرر كريات الكيتوكونازول المشبكة وغير المشبكة وذلك في درائات مختلفة حسب طريقة العمل التالية:

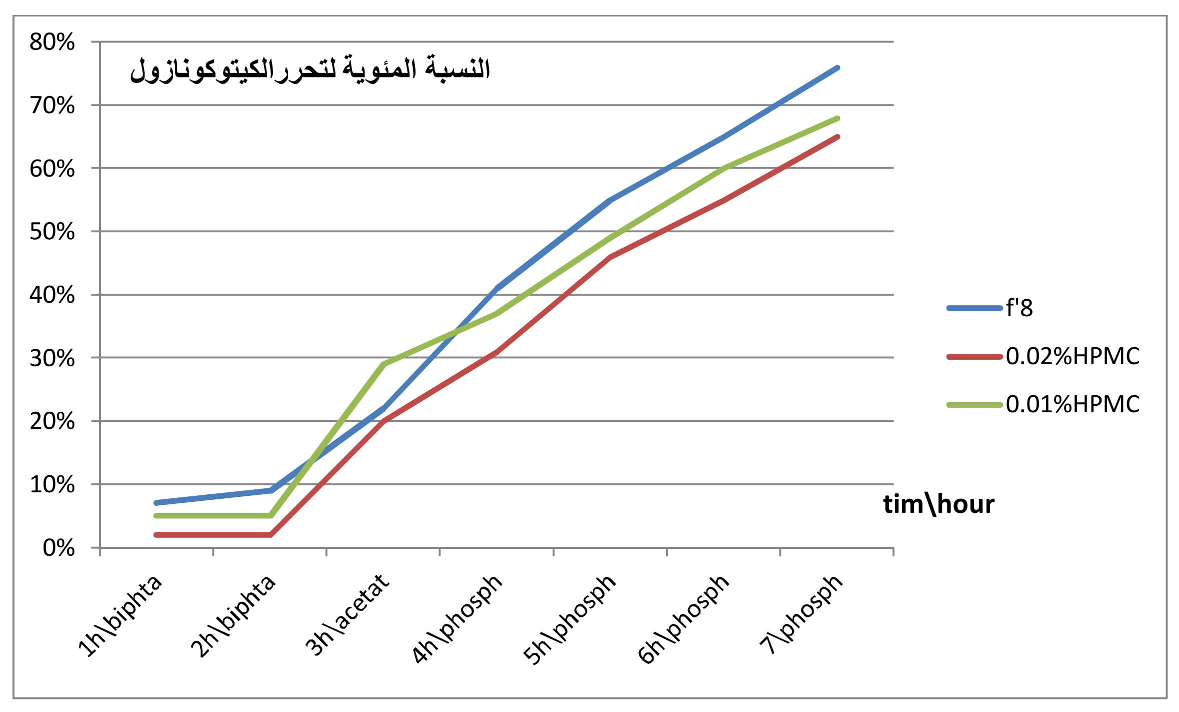
كما في النيستاتين وضع 620 ملغ من كل صيغة في كل سلة، ووضعت ١/٢ مضغوطة في سلة أخرى وتم اختبار التحرر في دارئة البي فتالات مدة ساعتين وفي دارئة الأسيتات مدة ساعة ثم في دارئة الفسفات مدة أربع ساعات ويبين الجدول (٢١) والشكل (٢٥)النسبة المئوية لتحرر الكيتوكونازول من الكريات المشبكة وغير المشبكة بدلالة الزمن وذلك في الدارئات المختلفة.

الجدول(21): النسبة المئوية لتحرر الكيتوكونازول من الكريات غير المشبكة والمشبكة بالبلمرات المختلفة والأقراص الجاهزة في الدارئات المختلفة بدلالة الزمن.

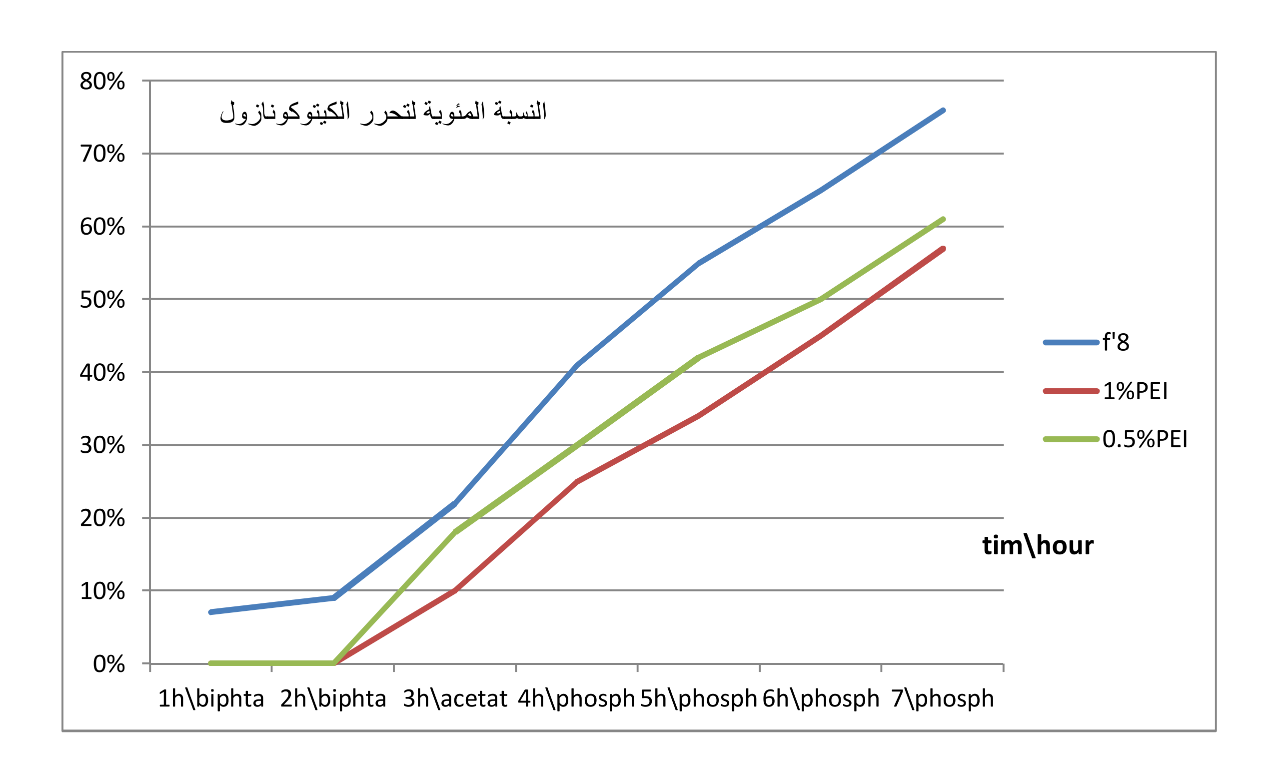
الزمن/ ساعة	F_8	F_{18}	F_{19}	F_{20}	F_{21}	F_{22}	F_{23}	F_{24}
١ ساعة/ بي فثالات	7%	0%	0%	0%	2%	5%	0%	0%
٢ ساعة/ بي فثالات	9%	0%	0%	0%	2%	5%	0%	0%
٣ ساعة/ اسيتات	22%	19%	12%	15%	20%	29%	10%	18%
٤ ساعة/ فسفات	41%	32%	28%	30%	31%	37%	25%	30%
٥ ساعة/ فسفات	55%	45%	39%	41%	46%	49%	34%	42%
٦ ساعة/ فسفات	65%	55%	47%	48%	55%	60%	45%	50%
٧ ساعة/ فسفات	76%	61%	57%	60%	65%	69%	57%	61%



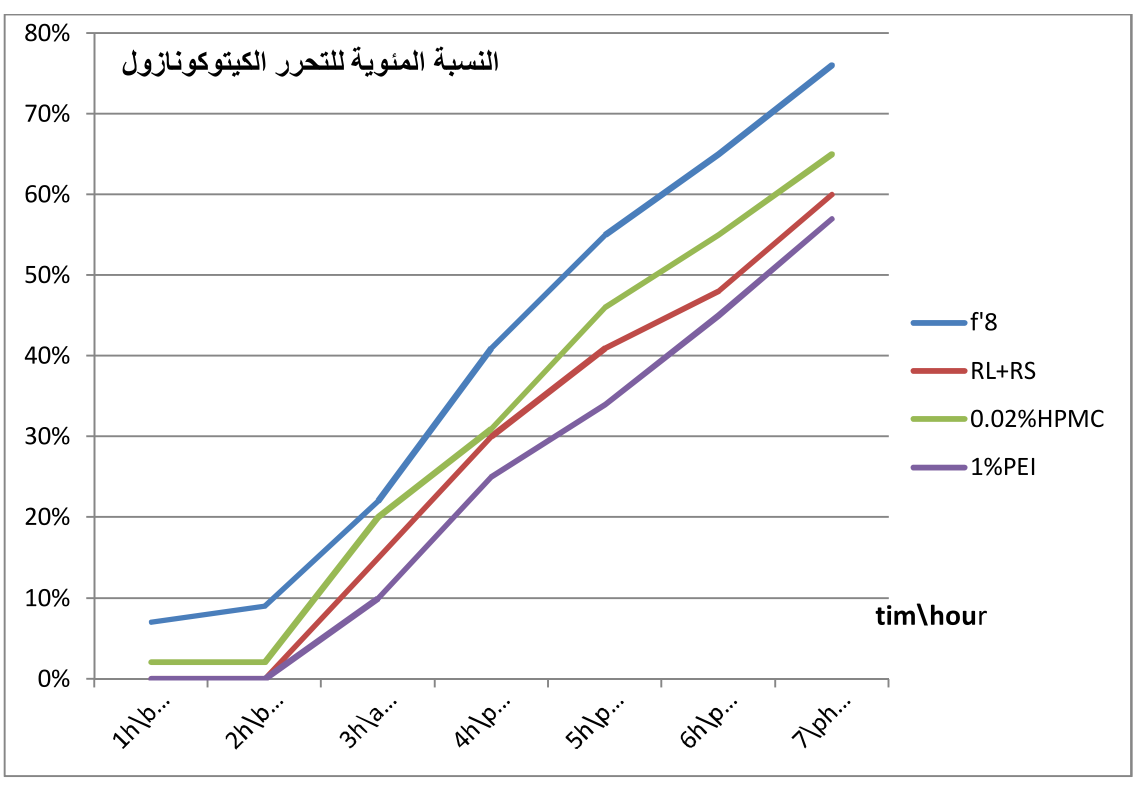
الشكل (٢٤) : النسبة المئوية لتحرر الكيتوكونازول من الكريات غير المشبكة والمشبكة بالايدراجيت في الدارئات المختلفة بدلالة الزمن.



الشكل(٢٥): النسب المئوية لتحرر الكيتوكونازول من الكريات غير المشبكة والمشبكة HPMC في الدارئات المختلفة بدلالة الزمن.



الشكل(٢٦): النسب المئوية لتحرر الكيتوكونازول من الكريات غير المشبكة والمشبكة بـ PEI في الدارئات المختلفة بالنسبة للزمن.



الشكل (٢٧) مقارنة النسبة المئوية لتحرر الكيتوكونازول من مختلف الكريات المشبكة وغير المشبكة وذلك في الدارئات المختلفة بدلالة الزمن.

مناقشة النتائج :

عند مقارنة تحرر الكيتوكونازول من الكريات المشبكة وغير المشبكة والأقراص الجاهزة في الدارئات المختلفة وجدنا ما يلي:

١-في دارئة البي فتالات أي Ph=2.4 لم يتم التحرر من الكريات المشبكة والقرص الجاهز ذو التحرر المديد بينما كان هناك تحرر بمقدار ٩% مع البكتين غير المشبك وهذا يدل على قدرة المشبكات مع البكتين على الاحتفاظ بالمضاد الفطري في الوسط المعدي وهذا توافق مع الدراسات السابقة التي أجريت ،ولكن مع الهيدروكسي بروبيل ميتيل سيللوز كان هناك تحرر قليل مع النسبة 0.01 % وكلما زادت النسبة قلّ التحرر 0.02 % حيث لم يتجاوز ٢%.

٢-في دارئة الأسيتات أي Ph=4.2 كان التحرر متقارب بين الكريات غير المشبكة والمشبكة بالHPMC وكلما زادت نسبة المشبك كلما نقص التحرر، أما مع الPEI فقد كان التحرر أقل من الايدراجيتRL وHPMC ،أما الايدراجيت فقد كان التحررمع RL أكبر من التحررمع المزيج (RL+RS)، وكان التحرر أقل مع القرص الجاهز.

٣-في دارئة الفوسفات أي Ph=6.8 كان التحرر متقارب في جميع الصيغ المشبكة ويتراوح بين ٣٠%-٣٥% أما مع الكريات غير المشبكة فقد كان ٤١% وذلك في الساعة الأولى من دارئة الفسفات على حين كان ٣٠% مع الكريات المشبكة بمزيج الايدراجيت وPEI بالنسبة 0.5 %، وكان التحررتقريباً متساوي من القرص الجاهز والصيغ المشبكة في تلك الساعة وسجلت الصيغة مع HPMC بنسبة 0.01% أكبر نسبة تحرر مع الكريات غير المشبكةن وبعد مرور ٤ ساعات في دارئة الفسفات كان التحرر متقارب بين الصيغ المشبكة والقرص الجاهز وكان التحرر أكبر مع كريات البكتين غير المشبكة .

وقد فقدت كل من كريات البكتين غير المشبكة والمشبكة بالHPMC شكلها حيث انتبجت كلياً في دارئة الفسفات أما كريات الPEI فقد حافظت على شكلها و أصبحت فارغة تماماً بعد مرور ٢٤ ساعة على وجودها في وسط التحرر.وهذا يدل على قدرة البكتين مع البولي ايتلين أمين على حماية الكيتوكونازول من تغيرات قيم الباهاء .

٥-الدراسة على المزارع الفطرية:

أ - تحضير الوسط الزرعي:

نستخدم الوسط **(SABCHL-D) Gelose.sobouroud chloram phenicol**

الذي يتألف من :

-هضمون شابوتو 10غ

- غلوكوز20 غ

كلور امفينكول 0.5غ

-آغار 15غ

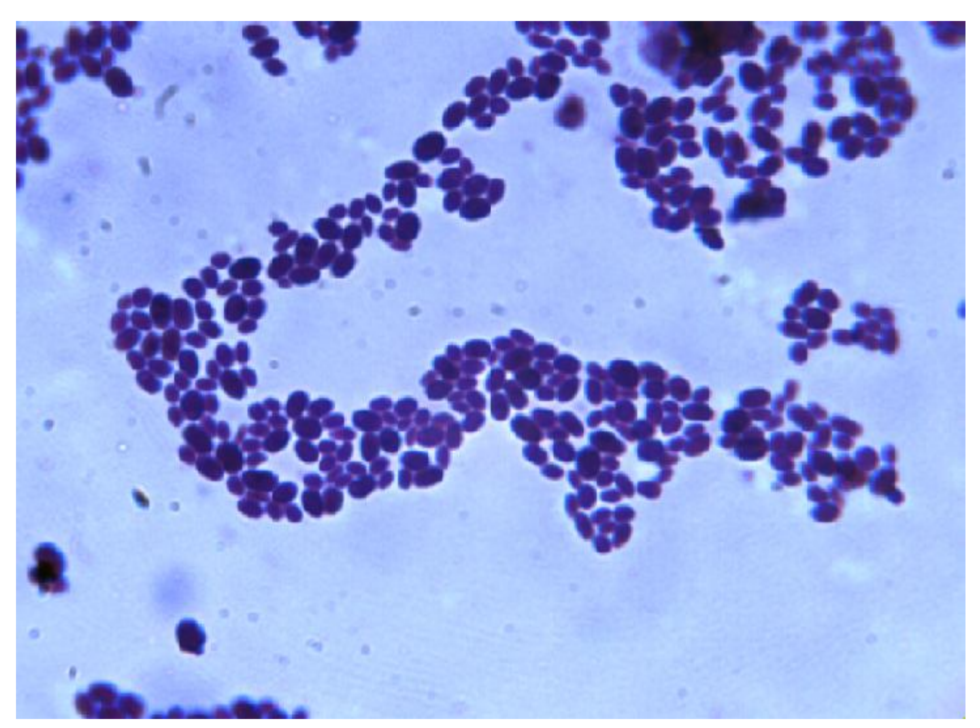
- ماء 1000 مل

يحضر بمزج ٤٥,٥ غ في لتر من الماء المقطر يمزج جيد وبالحرارة ثم الغليان حتى الانحلال الكامل ثم يوضع في الصاد الموصد ١١٨ْ م لمدة ١٥دقيقة ثم يترك قليلاً في درجة حرارة الغرفة لمدة لا تقل عن ١٥ دقيقة ثم يسكب في علب بتري بسماكة ٤ ملم وتوضع في حاضنة حرارتها ٣٧م مدة ٢٤ ساعة ثم تفرش بالفطر.

تحضير الفطر وعزله:

تمت الدراسة على فطور مبيضات البيض حيث أخذت العينات من عدة عيادات نسائية، ولكن لم يتم عزلها بشكل جيد وكثيراً ما كانت غير نوعية ومختلطة مع الجراثيم حتى تم أخذ عينات من مشافي متعددة لمريضات لم تعالج بعد من الفطور فأخذت مسحة ووضعت في أنبوب يحوي وسط سابورو العقيم وتركت مدة

٣ أيام في درجة حرارة ٣٧ ° م ثم أخذ منها عينة ومددت بسيروم فيزيولوجي حتى نحصل على معلق حوالي ١٠^٨ (وتم التأكد من قطر المبيضات بتلوين المحضر بأزرق المتيلين فظهرت الخمائر المبرعمة على شكل دائرة أو أشكال بيضوية بقطر ٢-٤ مكرون وذات نهايات مدورة وغلاف رقيق كما في الشكل(٢٤).



الشكل(28): المبيضات البيض تحت المجهر بعد التكبير.

ثم يفرش بجانب اللهب بواسطة ماسحة قطنية ثم نضع أيضاً بجانب اللهب في كل علبة ما يلي:

١- قرص عياري من النيستاتين في وسط العلبة.

٢- كرية النيستاتين غير المشبكة.

٣- كرية النيستاتين المشبكة بالإيدراجيت RL

٤- كرية النيستاتين المشبكة بالإيدراجيت RS

٥- كرية النيستاتين المشبكة بالإيدراجيت RS+ RL

٦- كرية النيستاتين المشبكة بالـ HPMC 0.02 %

٧- كرية النيستاتين المشبكة بالـ HPMC ٠,٠١%

٨- كرية النيستاتين المشبكة بـ PEI ١%

٩- كرية النيستاتين المشبكة بPEI ٠,٥%

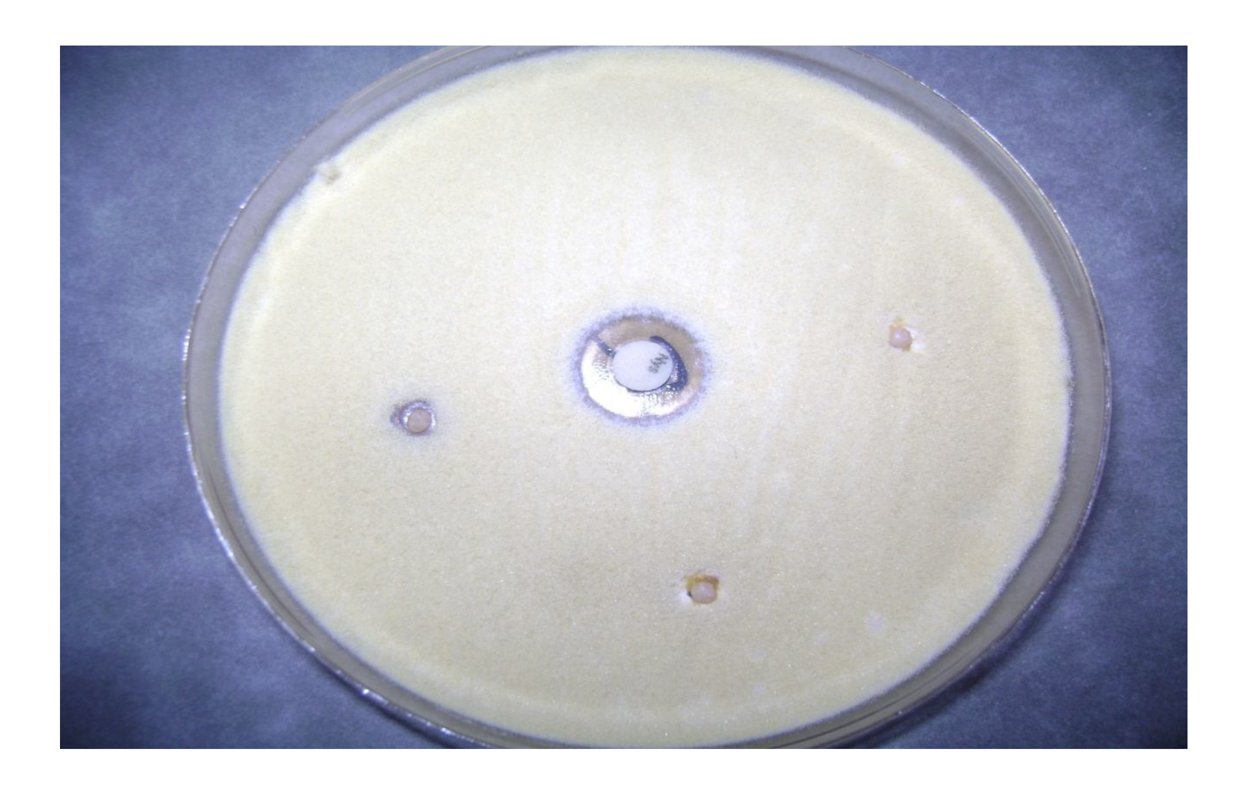
يتم توزيعها في علب بتري بمعدل كرتين إلى ثلاثة مع القرص في كل علبة وتم وضع هذه العلب في حاضنة ٣٧°م وتم قياس قطر الهالات بعد ٢٤ ساعة ثم بعد ٣٦ ساعة ثم بعد ٧٢ساعة من الحضن.

أولاً دراسة هالات النستاتين:

لقد وجدنا من خلال الدر اسة على المزارع الفطرية أن هناك تحسس للقرص العياري بعد ١٢ ساعة من الحضن Incubation لذلك تمت الدراسة ابتداءً من ١٢ ساعة فكانت الجداول التالية:

الجدول (٢٢):قيم أقطار الهالات الموافقة للتحسس على المبيضات البيض(بالملم) بعد ١٢ ساعة من الحضن.

رقم التجربة	كرية النستاتين الملبسة بالايدراجيت RL	كرية النستاتين الملبسة بالايدراجيت RS	كرية النستاتين الملبسة بالايدراجيت RL+RS	القرص العياري
١	٠	٠	0	4
2	0.5	٠	0	4
3	٠	٠	0	4
4	0.5	٠	0	4
5	٠	0	0	4.5
6	٠	٠	0	4
7	٠	٠	0	4
8	٠	0	0	4
9	٠	٠	0	4
المتوسط الحسابي		٠	0	4

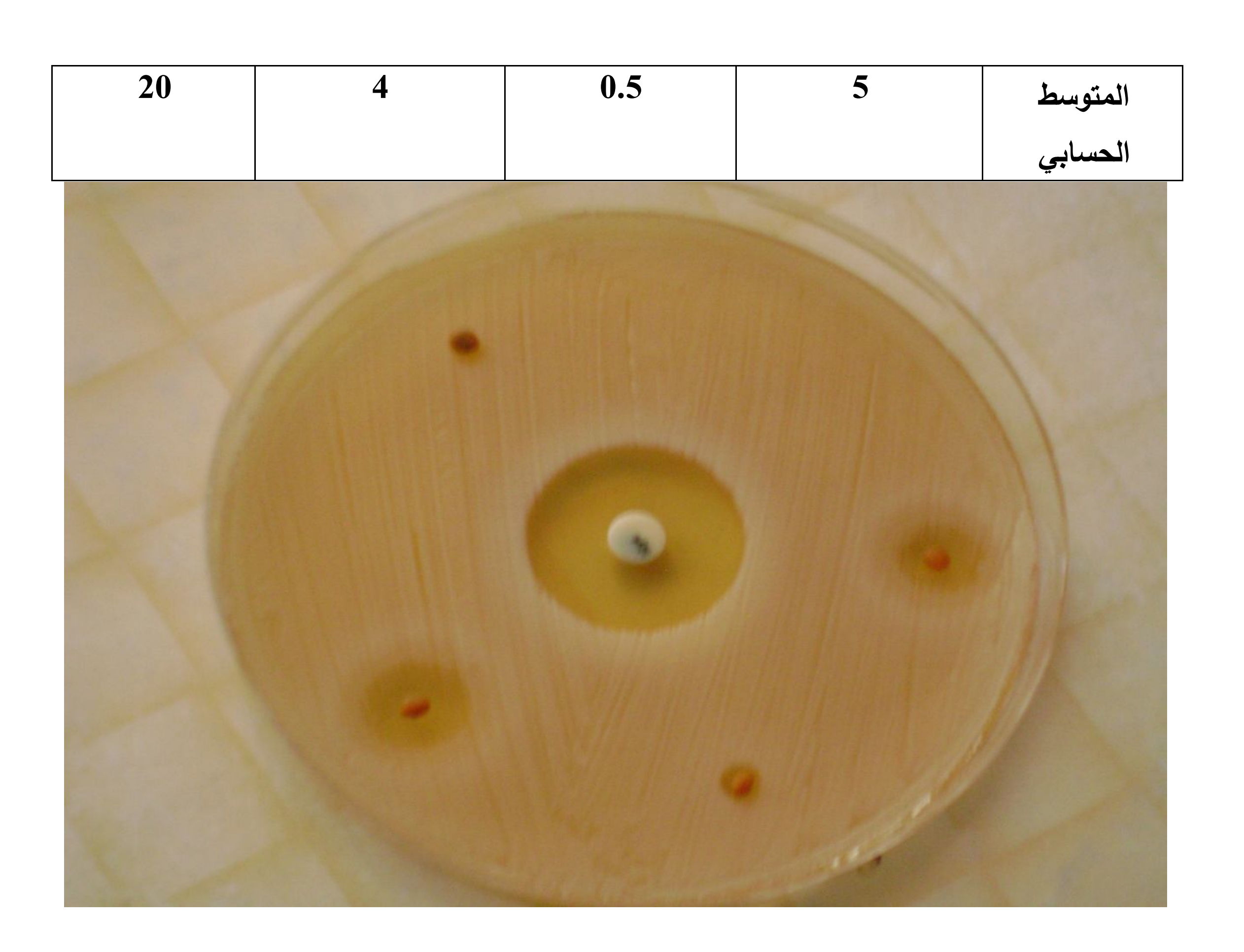


الشكل(٢٩): التحسس الفطري للقرص العياري ولكريات النستاتين المشبكة بالايدراجيت بعد ١٢ساعة من الحضن.

الجدول(٢٣): قيم أقطار الهالات الموافقة للتحسس على المبيضات البيض (بالملم) بعد ٢٤ ساعة من الحضن

رقم التجربة	كرية النستاتين الملبسة بالايدراجيت RL	كرية النستاتين الملبسة بالايدراجيت RS	كرية النستاتين الملبسة بالايدراجيت RL+RS	القرص العياري
١	5	0.5	4	20
2	5	0.5	4	20
3	5	0.5	4.5	20
4	5	0.5	4	20.5
5	4.5	0	4	20.5
6	5	0.5	4	20
7	5	0.5	4	20
8	4.5	0	4.5	20
9	5	0.5	4	20

20	4	0.5	5	المتوسط الحسابي

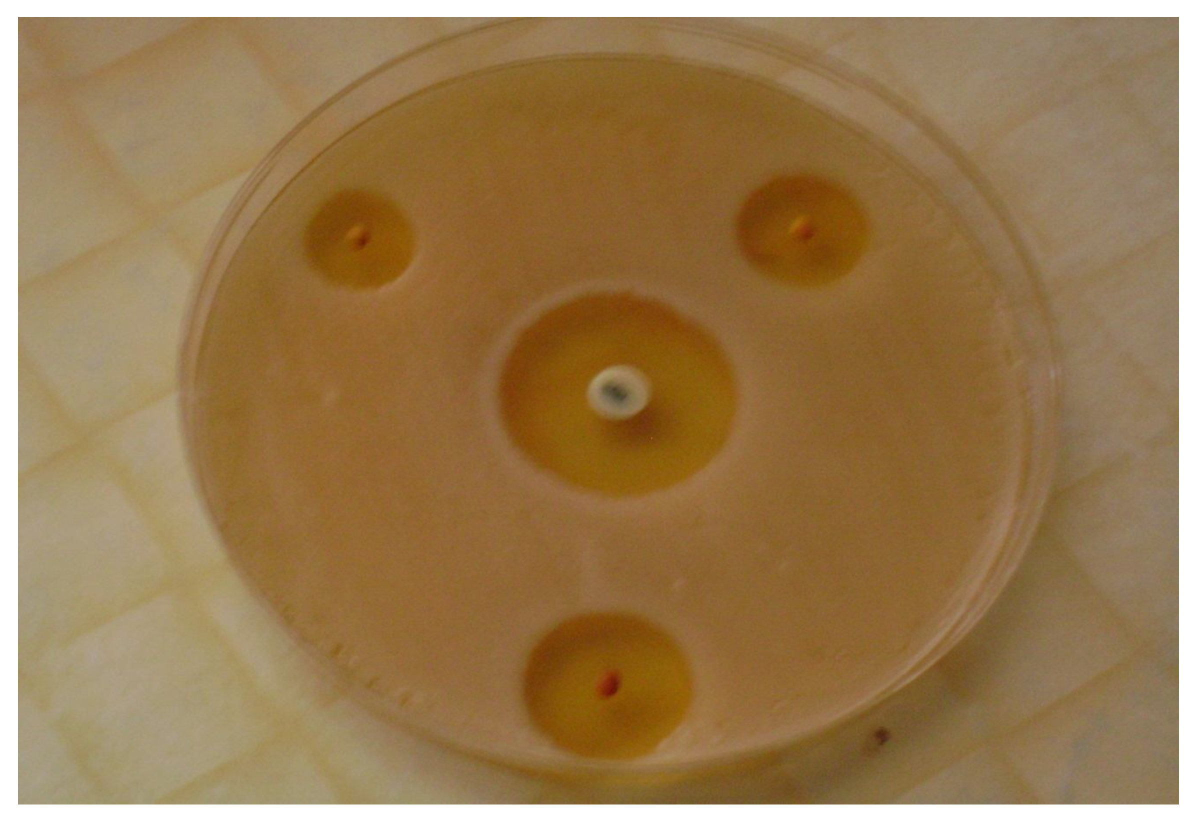


الشكل(٣٠): التحسس الفطري للقرص العياري ولكريات النستاتين المشبكة بالايدراجيت بعد ٢٤ ساعة من الحضن.

الجدول(24): قيم أقطار الهالات الموافقة للتحسس على المبيضات البيض (بالملم) بعد ٣٦ ساعة من الحضن

قرص النستاتين العياري	كرية النيستاتين مع الايدراجيت RL+RS	كرية النيستاتين مع الايدراجيت RS	كرية النيستاتين مع لايدراجيت RL	رقم التجربة
22	12	٨	١٨	١
22	12	٨	١٨	٢
21	12	٨	١٨	٣
22	12	8.5	18.5	٤
22	12	8	18	٥
22	12	8	18.5	٦

٧	19	8	12	21
٨	18	8.5	12	21.5
٩	18	8.5	13	22
المتوسط الحسابي	18	8	12	22

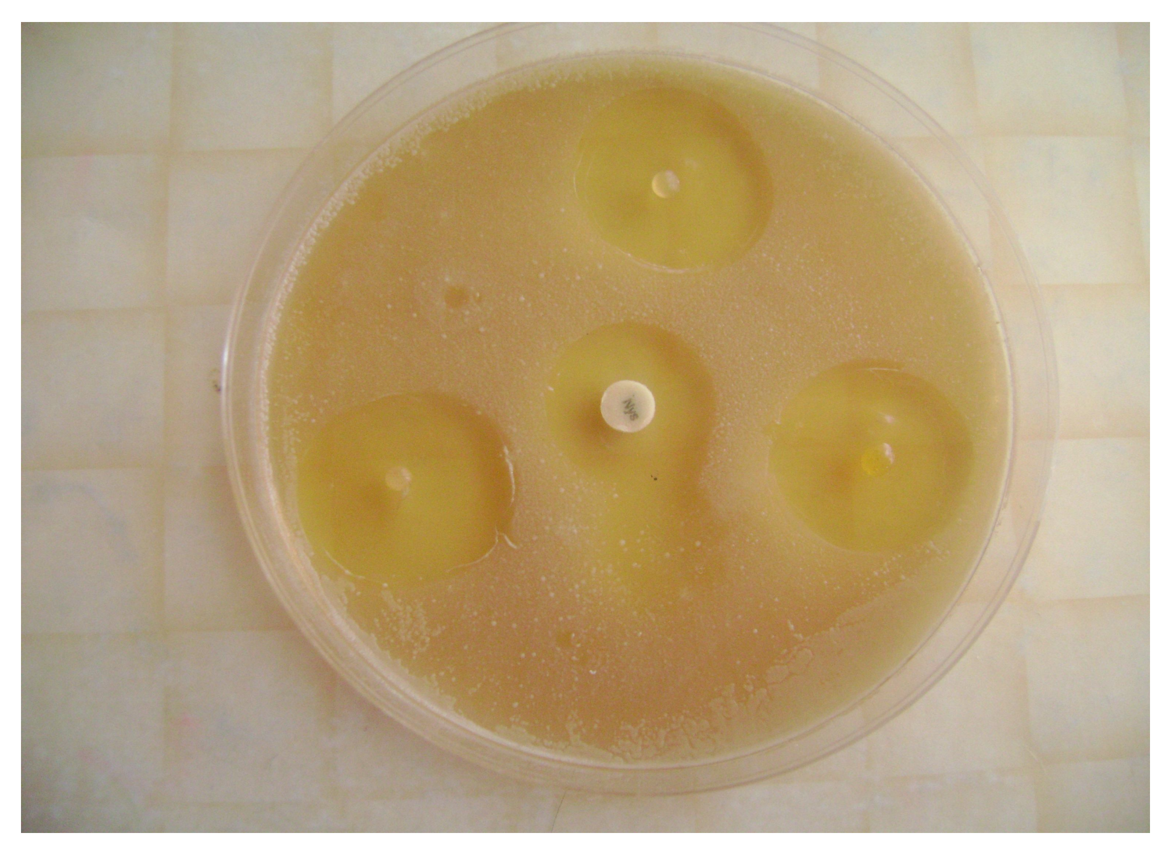


الشكل(٣١): التحسس الفطري للقرص العياري ولكريات النستاتين المشبكة بالايدراجيت بعد٣٦ ساعة من الحضن.

الجدول(٢٥): قيم أقطار الهالات للتحسس الفطري على المبيضات البيض(ملم) بعد ٧٢ ساعة من الحضن

رقم التجربة	كرية النستاتين مع الايدراجيت RL	كرية النستاتين مع الايدراجيت RS	كرية النستاتين مع الايدراجيت RL+RS	قرص النستاتين العياري
١	23.5	20	٢٣	23
٢	23	20	٢٣	23
٣	23.5	20.5	٢٢	23

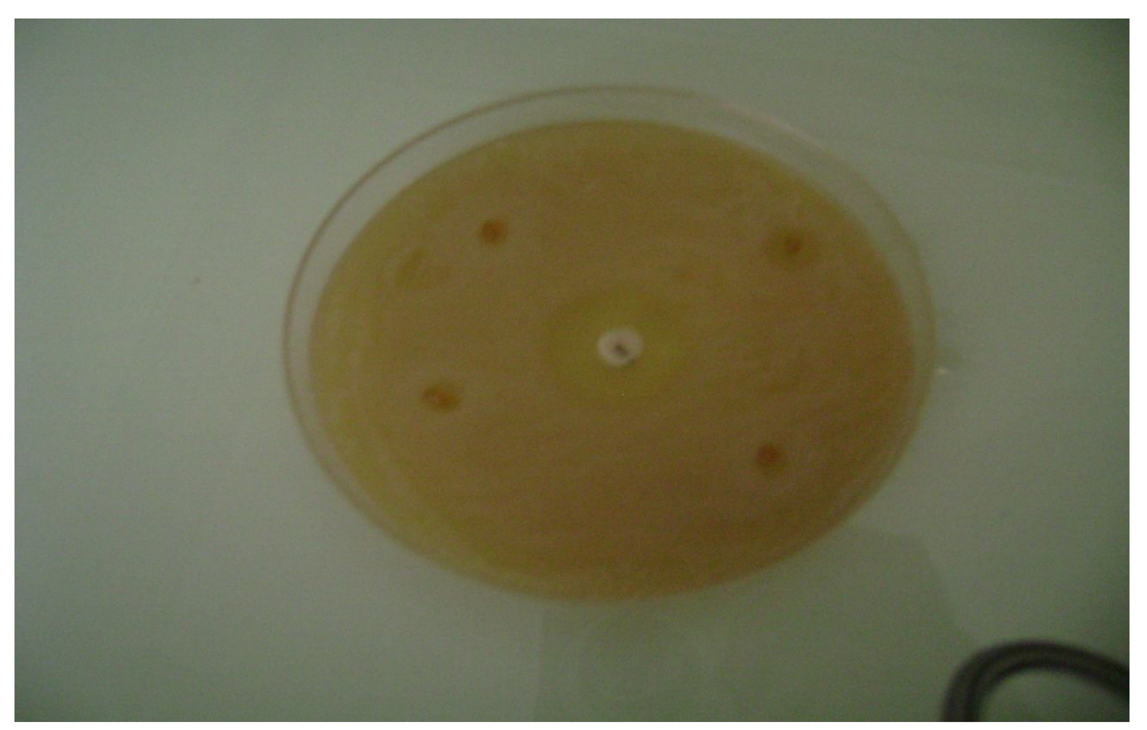
٤	23.5	20	22.5	23
٥	23	20	23	23
٦	23.5	20	23	23
٧	23	20	23	23
٨	23.5	21	23.5	23
٩	23.5	20	23	24
المتوسط الحسابي	23.5	20	23	23



الشكل(٣٢): التحسس الفطري للقرص العياري ولكريات النستاتين المشبكة بالايدراجيت بعد ٧٢ ساعة من الحضن

الجدول(٢٦): قيم أقطار الهالات للتحسس الفطري على المبيضات البيض(ملم)لكريات النستاتين مع الHPMCو PEIوالقرص العياري بعد ١٢ ساعة من الحضن.

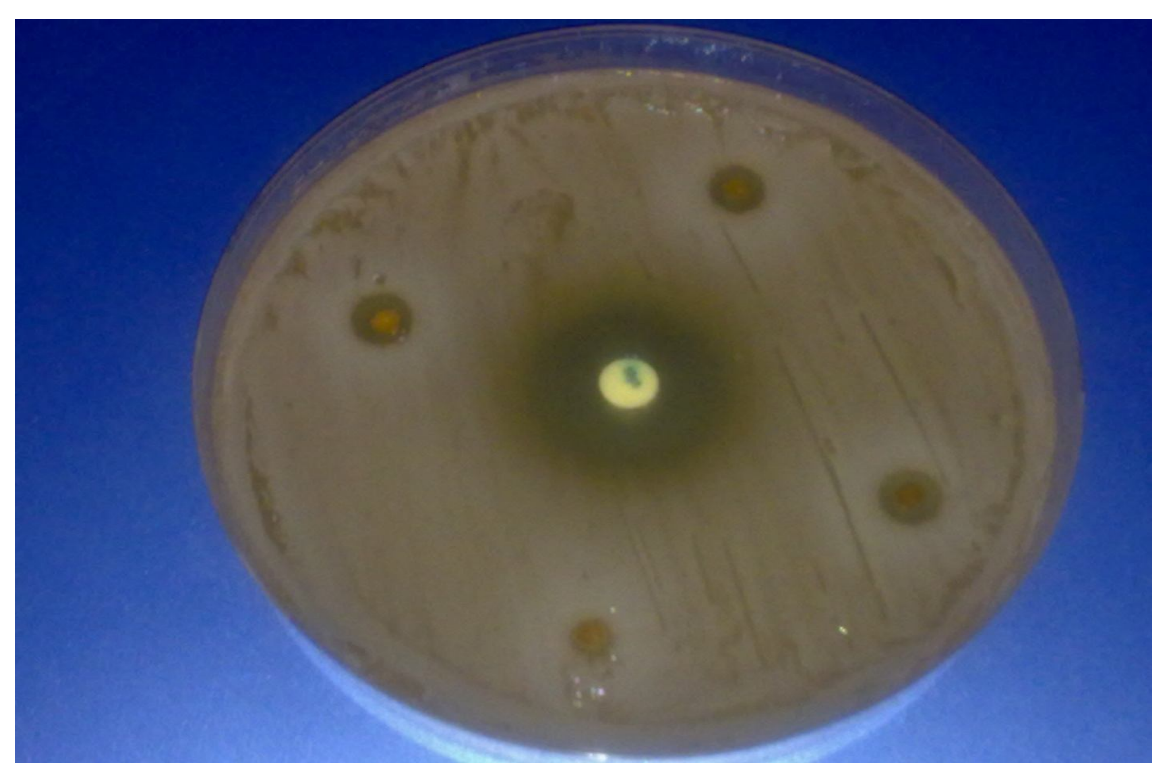
رقم التجربة	كرية النستاتين مع 0.2HPMC %	كرية النستاتين مع HPMC % 0.1	كرية النستاتين مع الPEI 0.5 %	كرية النستاتين مع الPEI ١ %	قرص النستاتين العياري
١	٠	٠	٠	0	٣
٢	٠	٠	٠	0	٣
٣	٠	٠	٠	0	٣
٤	٠	٠	0	0.5	٣
٥	٠	٠	0	0	٣
٦	٠	٠	0	0	3.5
٧	٠	٠	٠	0.5	3
٨	٠	٠	٠	0	3
٩	٠	٠	0	0	3.5
المتوسط	٠	٠	٠	0	3



كل(٣٣): التحسس الفطري للقرص العياري ولكريات النيستاتين HPMCوPEI بعد ١٢ ساعة من الحضن .

الجدول(٢٧): قيم قطر الهالات للتحسس الفطري على المبيضات البيض(ملم) لكريات النستاتين مع الHPMCو PEIوالقرص العياري بعد ٢٤ ساعة من الحضن.

رقم التجربة	كرية النستاتين HPMC % 0.02	كرية النستاتين مع HPMC % 0.01	كرية النستاتين PEI % 0.5	كرية النستاتين PEI ١ %	قرص النستاتين العياري
١	١	2	0.5	0	٢٠
٢	1	2	0.5	0	٢٠
٣	1	2	0.5	0	١٩
٤	1	2	0	0.5	٢٠
٥	1	2	0	0	٢٠
٦	1.5	2	0	0	٢٠
٧	1	2	0.5	0.5	٢٠
٨	1	2	0.5	0	٢٠
٩	1.5	2	0	0	١٩
المتوسط	1	2	0.5	0	٢٠

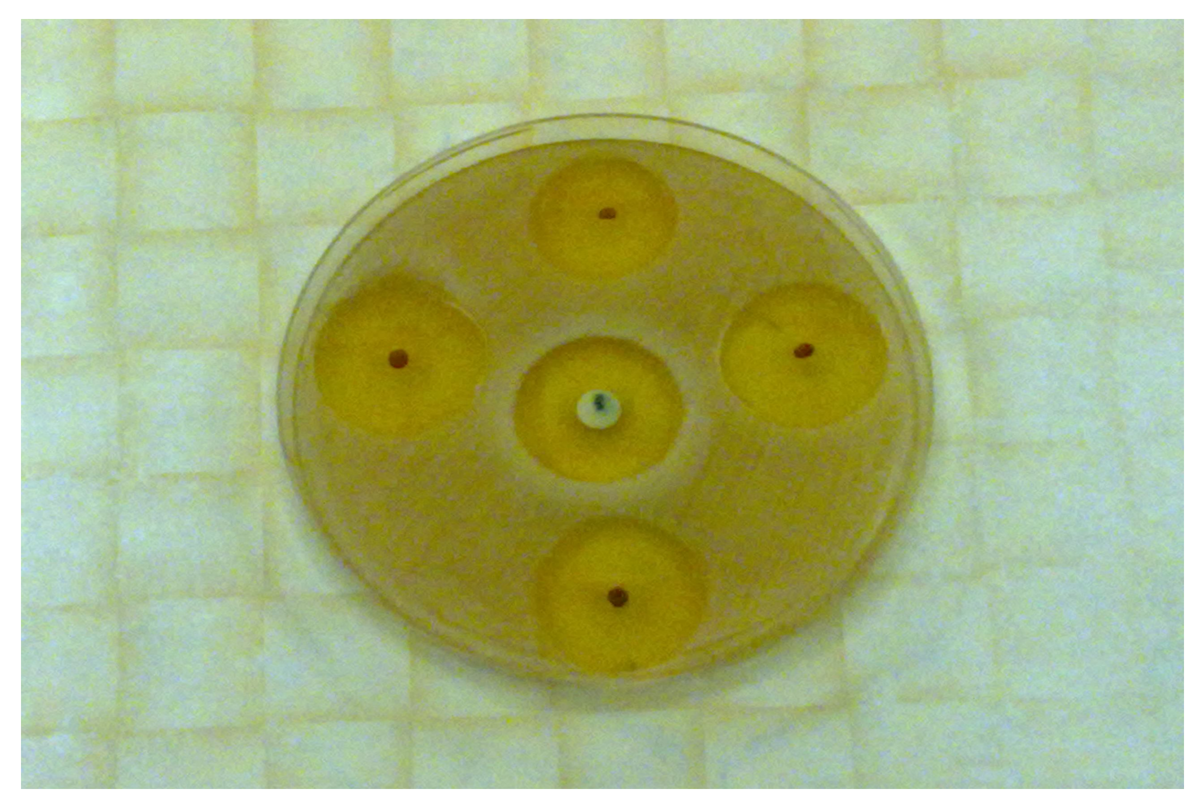


الشكل(٣٤): التحسس الفطري للقرص العياري ولكريات النيستاتين المشبكة بHPMC وpei بعد 24ساعة من الحضن.

الجدول(٢٨): قيم قطر الهالات للتحسس الفطري على المبيضات البيض (ملم) لكريات النستاتين مع الHPMCوال PEIو القرص العياري بعد ٣٦ ساعة من الحضن.

رقم التجربة	كرية النستاتين مع الHPMC % 0.02	كريةالنستاتين مع HPMC % 0.01	كريةالنستاتين مع الPEI % 0.5	كريةالنستاتين مع PEI %1	قرص النستاتين العياري
١	19	21	21	20	٢٢
٢	19	21	21.5	20	٢٢
٣	19	21	٢١	20	٢٣
٤	19	20	٢١	20	٢٢
٥	19	21.5	٢١	19	٢٢
٦	19	21	21	20	٢٣
٧	19	21	21	20	٢٢
٨	19	21	21	20.5	٢٢

٩	19	21	21	20	٢٢
المتوسط الحسابي	19	21	21	20	٢٢

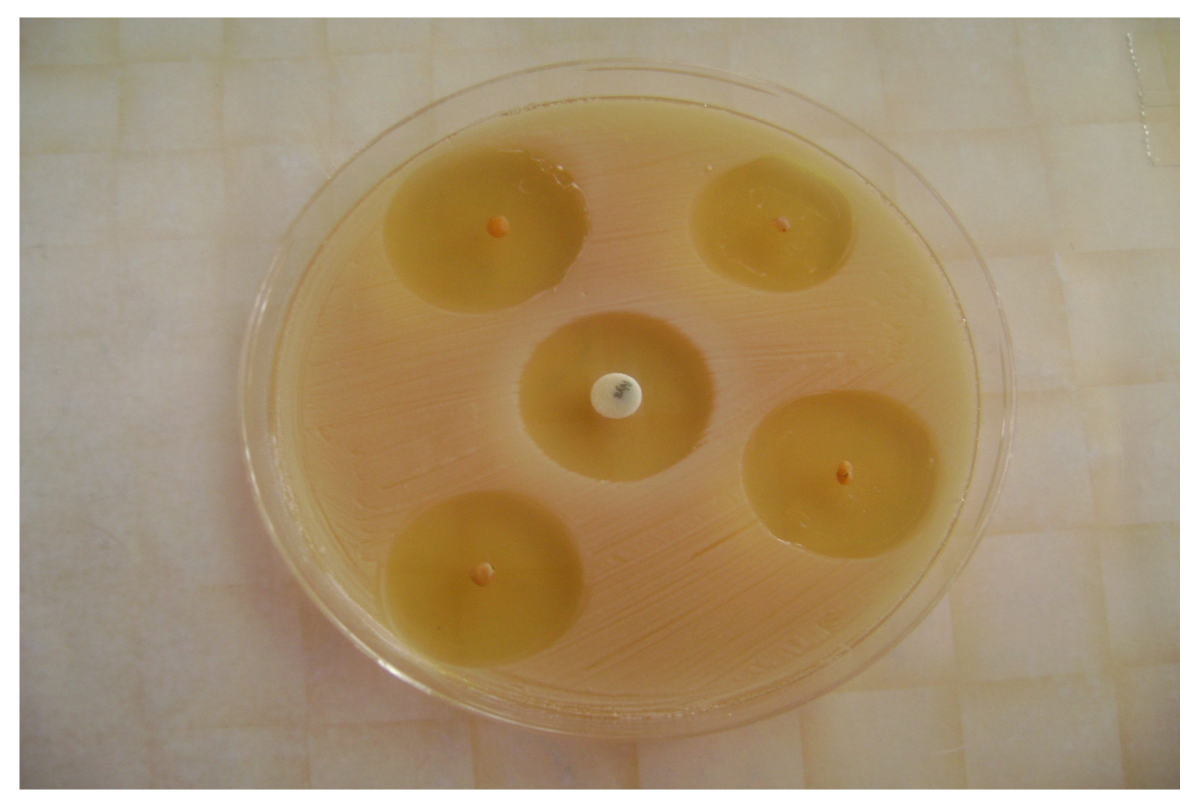


الشكل(٣٥): التحسس الفطري للقرص العياري ولكريات النيستاتين المشبكة بHPMC وPEI بعد 36 ساعة من الحضن.

الجدول٢٩: قيم قطرالهالات للتحسس الفطري على المبيضات البيض(ملم) لكريات النستاتين مع HPMC والPEI والقرص العياري بعد ٧٢ ساعة من الحضن.

رقم التجربة	كرية النستاتين HPMC % 0.02	كرية النستاتين HPMC % 0.01	كريةالنستاتين PEI %0.5	كرية النستاتين PEI %١	قرص النستاتين العياري
١	20.5	24	24	22	23
٢	21	23	24	22	23
٣	21	24	24	22	23
٤	20.5	23.5	24	23	23
٥	20.5	24	24	23	23

٦	21	24	24	22	22
٧	21	24	24	22	23
٨	21	24	24	22	22
٩	21	24	24	22	23
المتوسط الحسابي	21	24	24	22	23



الشكل (36): التحسس الفطري للقرص العياري ولكريات النيستاتين المشبكة ب HPMC و pei بعد 72 ساعة من الحضن.

المناقشة:

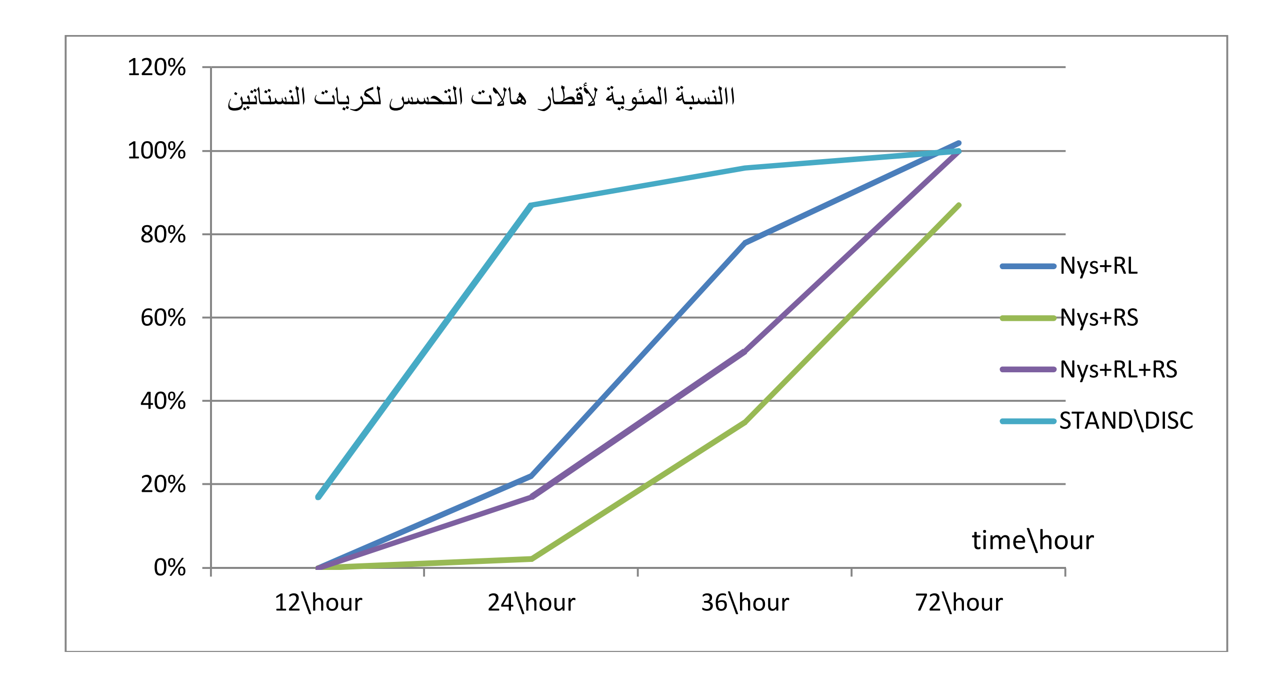
لمناقشة النتائج قمنا بتنظيم جداول تبين الفرق بين قيم التحسس للقرص العياري وللكريات المشبكة بالبلمرات المختلفة وذلك من أجل كل مدة من الحضن ،وقد فُرض أن تحسس القرص بعد ٧٢ ساعة ١٠٠ % لكي نحسب الفروق كنسبة مئوية ،وفيما يلي الجداول التي تلخص النتائج السابقة:

الجدول 30 :تغيرات النسبة المئوية في أقطار الهالات لكريات النستاتين المشبكة بالايدراجيت بالنسبة للقرص العياري بدلالة مدة الحضن.

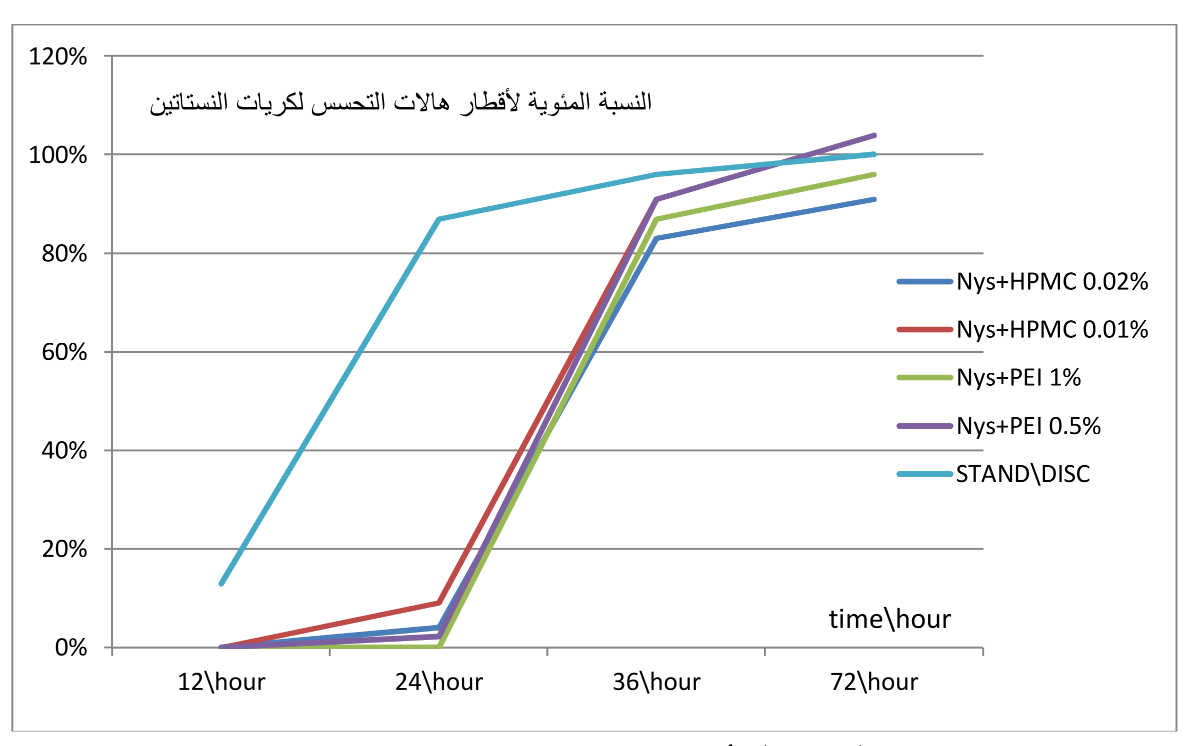
STAN\DISC	Nystatin+RL+RS	Nystatin+RS	Nystatin+RL	Time\hour
%١٧	%٠	%0	%0	12\hour
%٨٧	%١٧	%2.5	%2٢	24\hour
%٩٦	%٥٢	%3٥	%82	36\hour
%100	%100	%87	%102	72\hour

الجدول31: تغيرات النسبة المئوية في أقطار الهالات لكريات النستاتين المشبكة HPMC,PEI بالنسبة للقرص العياري بدلالة مدة الحضن.

Stand\disc	Nyst+PEI %1	Nystn+PEI %0.5	Nyst+HPMC %0.01	NystHPMC %0.02	Time\hour
%١٣	%0	%0	%0	%0	12\hour
%٨٧	%0	%2.5	%٩	%٤	24\hour
%٩٦	%٨٧	%9١	%9١	%8٣	36\hour
%100	%96	%104	%104	%91	72\hour



الشكل(٣٧): تغيرات النسبة المئوية لأقطار هالات التحسس لكريات النستاتين مع الايدراجيت بالنسبة للقرص العياري بدلالة مدة الحضن.



الشكل(38): تغيرات النسبة المئوية لأقطار هالات التحسس لكريات النستاتين معHPMC,PEI بالنسبة للقرص العياري بدلالة مدة الحضن.

مناقشة النتائج:

مما سبق نجد أنه لم يكن هناك فارق احصائي يعتد به بين البلمرات المختلفة وكلما ازدادت نسبة البلمر كلما تناقص التحرر للنستاتين، وأدى ذلك إلى بقاء النستاتين مدة أطول على المزرعة الفطرية بالمقارنة مع القرص العياري الذي أعطى تحرر سريع للنستاتين على المزرعة ،على حين كان الفارق الاحصائي كبير بين الكريات المشبكة والقرص العياري، وبعد مرور أكثر من ٧٢ ساعة من الحضن بقيت الهالات واضحة حول الكريات بينما أخذت بالتراجع قليلاً حول القرص وقد يعزى ذلك إلى استمرار تحرر النستاتين من الكريات حتى بعد ٧٢ ساعة، بينما توقف التحرر من القرص وهذا يتوافق مع نتائج التحرر التي درست سابقاً (الانحلالية) حيث استطاع البكتين مع المشبكات الاحتفاظ بالمضاد الفطري مدة أطول من الأشكال التقليدية

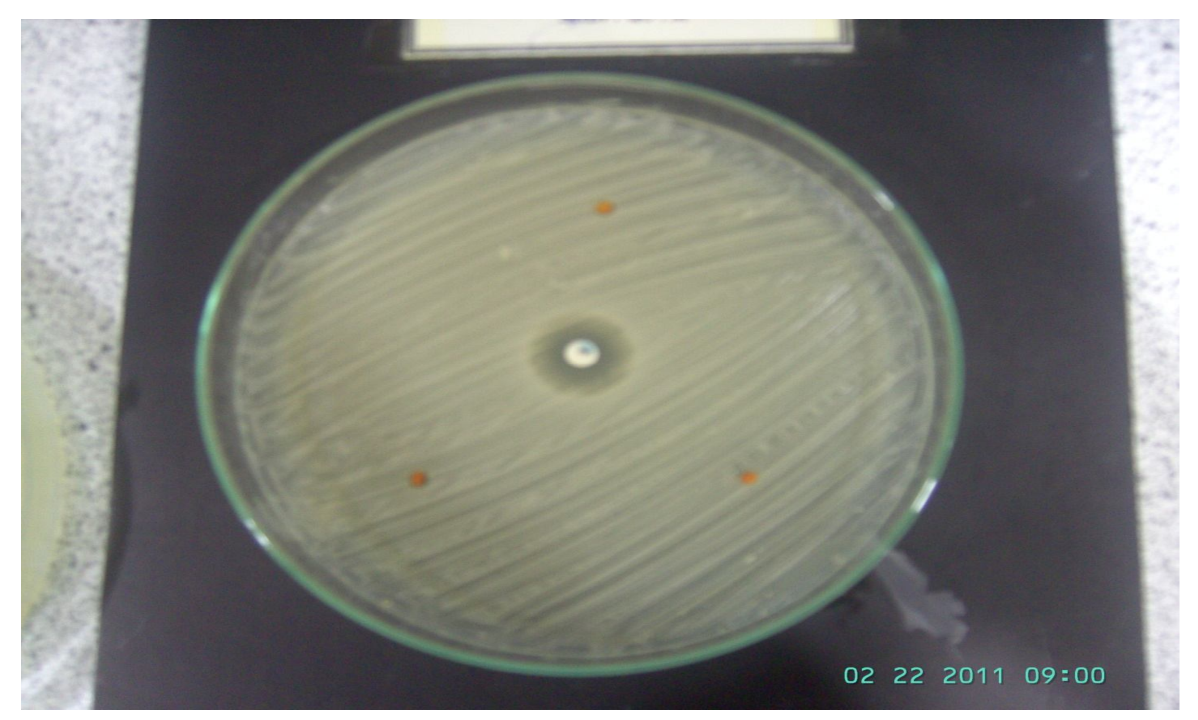
(القرص العياري) كما لوحظ بعد ٣٦ ساعة أن كريات البكتين قد انتبجت وتحولت إلى هلام وكان هناك نوع من التشابك مع المبيضات البيض على المزرعة الفطرية وربما يفسر ذلك أن جدار الخلية الفطرية مكو ّن أيضاً من البكتين كما ذكرنا سابقاً .

ثانياً :دراسة هالات الكيتوكونازول:

لقد تمت الدراسة على المزارع الفطرية بعد١٢ و٢٤ و٣٦ و٧٢ ساعة وحصلنا على الجداول وكانت النتائج والأشكال التالية :

الجدول32: قيم قطر الهالات للتحسس الفطري على المبيضات البيض(ملم) لكريات الكيتوكونازول مع الايدراجيت والقرص العياري بعد ١٢ ساعة من الحضن.

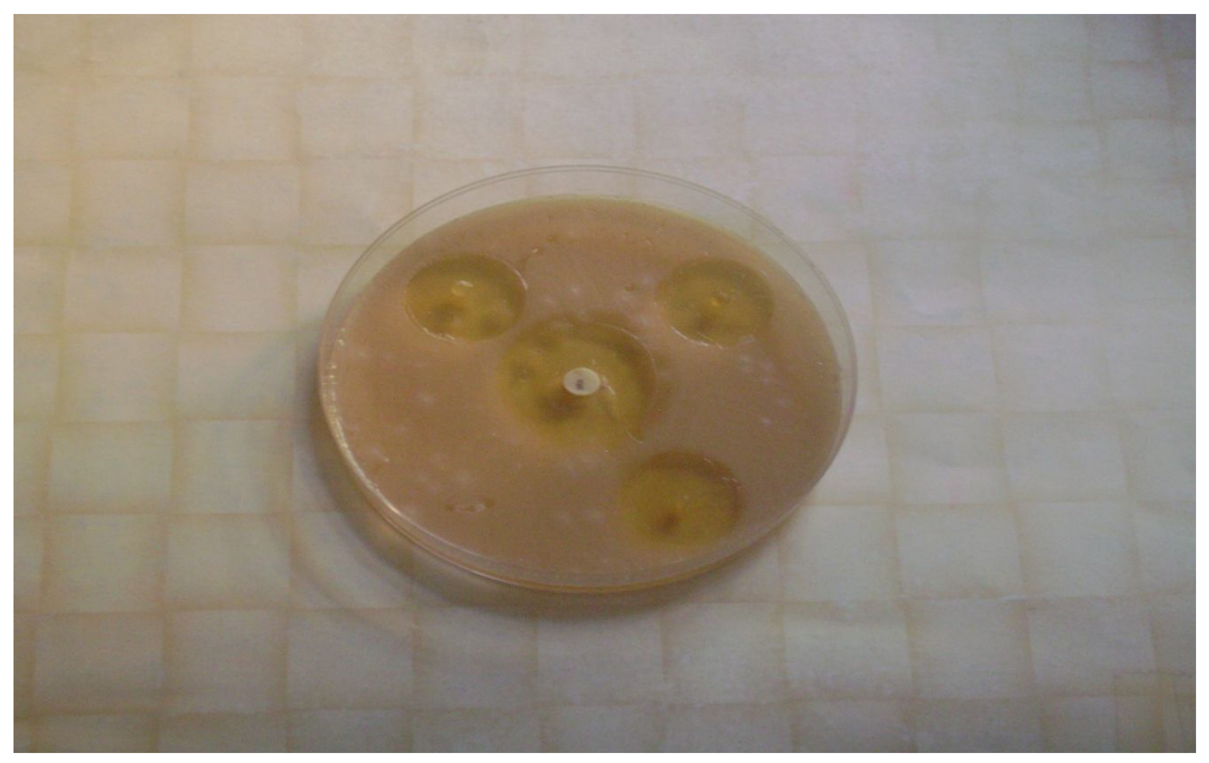
رقم التجربة	كرية الكيتوكونازول مع الايدراجبت RL	كرية الكيتوكونازول مع الايدراجيت RS	كرية الكيتوكونازول مع الايدراجيت RS+RL	قرص الكيتوكونازول العياري
١	٠	٠	٠	٣
٢	٠	٠	٠	٣
٣	٠	٠	٠	٣
٤	٠	٠	٠	٣
٥	٠	٠	٠	٣
٦	٠	٠	٠	٣
٧	٠	٠	٠	3.5
٨	٠	٠	٠	3
٩	٠	٠	٠	3.5
المتوسطالحسابي	٠	٠	٠	3



الشكل (39): التحسس الفطري للقرص العياري ولكريات الكيتوكونازول المشبكة بالايدراجيت بعد 12 ساعة من الحضن.

الجدول33 :قيم قطر الهالات للتحسس الفطري على المبيضات البيض(ملم) لكريات الكيتوكونازول مع الايدراجيت والقرص العياري بعد ٢٤ ساعة من الحضن.

رقم التجربة	كرية الكيتوكونازول المشبكة بالايدراجيت RL	كرية الكيتوكونازول المشبكة بالايدراجيت RS	كرية الكيتوكونازول المشبكة بالايدراجيت RL+RS	القرص العياري للكيتوكونازول
١	23	18	٢٠	٢٩
٢	23	18	٢١	٢٩
٣	23	18	٢٠	٢٩
٤	23.5	18	٢٠	٢٨
٥	24	18	٢١	٢٩
٦	23.5	17.5	٢٠	٢٩
٧	23	18	٢١	٢٩
٨	23	17.5	٢٠	٢٨
٩	23	18.5	٢١	٢٩
المتوسط	23	18	20.5	٢٩

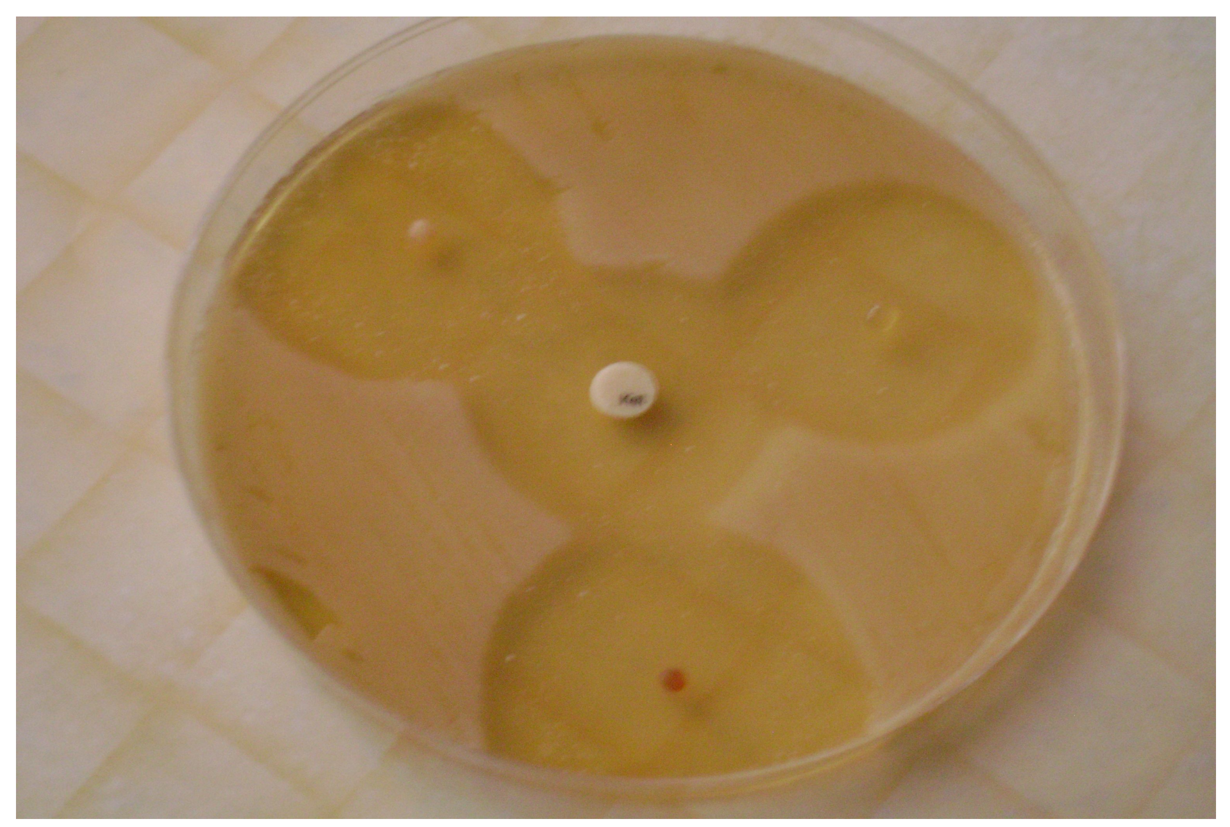


الشكل (40):التحسس الفطري للقرص العياري ولكريات الكيتوكونازول المشبكة بالايدراجيت بعد ٢٤ ساعة من الحضن

الجدول34: : قيم قطر الهالات للتحسس الفطري على المبيضات البيض لكريات الكيتوكونازول مع الايدراجيت والقرص العياري بعد ٣٦ ساعة من الحضن.

رقم التجربة	كرية الكيتوكونازول المشبكة بالايدراجيتRL	كرية الكيتوكونازول المشبكة بالايدراجيتRS	كرية الكيتوكونازول المشبكة بالايدراجيتRL+RS	القرص العياري للكيتوكونازول
١	34	31	33	34
٢	34	31	33	34
٣	34.5	32	34	35
٤	34.5	32	33	34.5
٥	34.5	31	34	35
٦	34	31	34	34
٧	34.5	32	33	34
٨	34.5	31	34	34
٩	34.5	32	33.5	34

المتوسط الحسابي	34.5	31	33.5	34



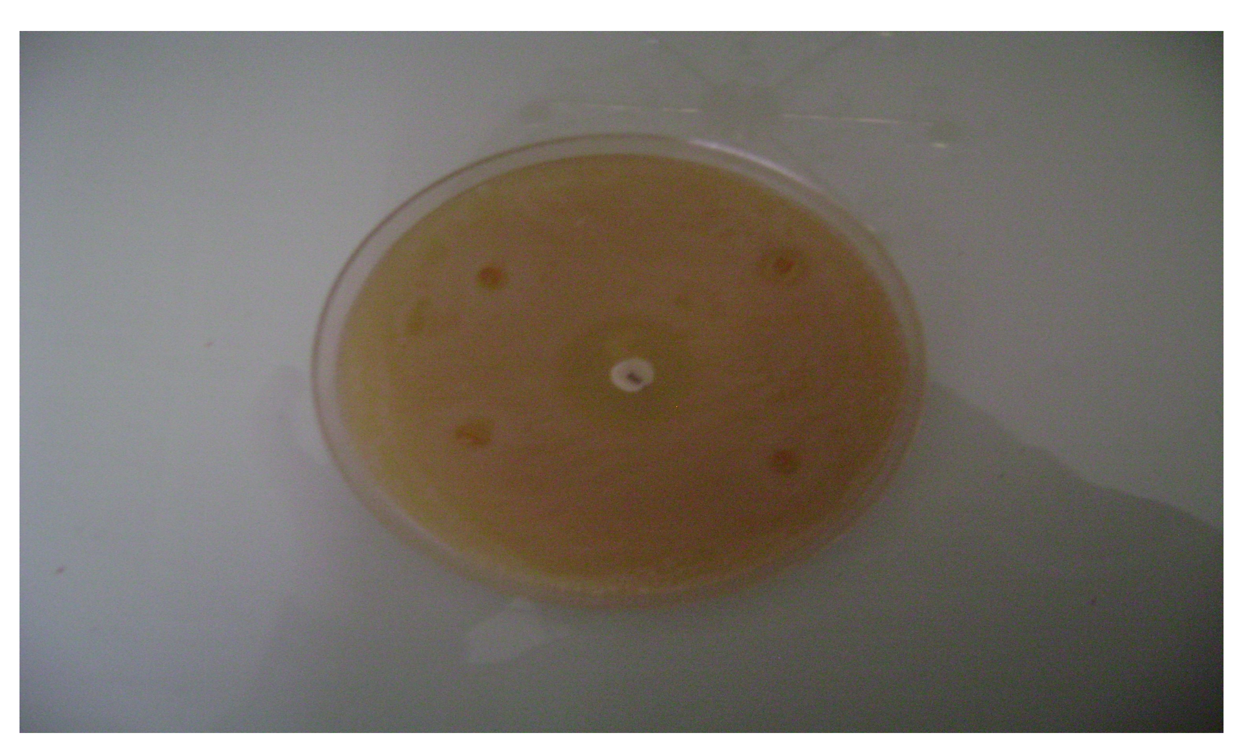
االشكل(41): التحسس الفطري للقرص العياري ولكريات الكيتوكونازول المشبكة بالايدراجيت بعد 36 ساعة من الحض.

بعد ٧٢ ساعة لم يطرأ أي تغير على قيم الأقطار لهالات التحسس لذلك لم يتم تنظيم جدول وكانت للمزرعة الفطرية ذات الشكل المذكور بعد ٣٦ ساعة .

الجدول35: قيم أقطار الهالات للتحسس الفطري على المبيضات البيض(ملم) لكريات الكيتوكونازول مع الHPMC وPEI والقرص العياري بعد ١٢ ساعة من الحضن.

رقم التجربة	كريةالكيتوكونازول HPMC % 0.2	كريةالكيتوكونازو HPMC % 0.1	كريةالكيتوكونازول PEI 0.5 %	كريةالكيتوكونا زول PEI ١%	القرص العياري
١	0	0.5	0	٠	٣
٢	0	0.5	0	0	٣
٣	0	0.5	0	0	٣
٤	0	0	0	0	٤
٥	0	0.5	0	0	٣

٦	0	0.5	0	0.5	٣
٧	0.5	0	0.5	0	٣
٨	0.5	0.5	0	0	٣
٩	0	0.5	0	0	٤
المتوسط	0	0.5	0	0	٣

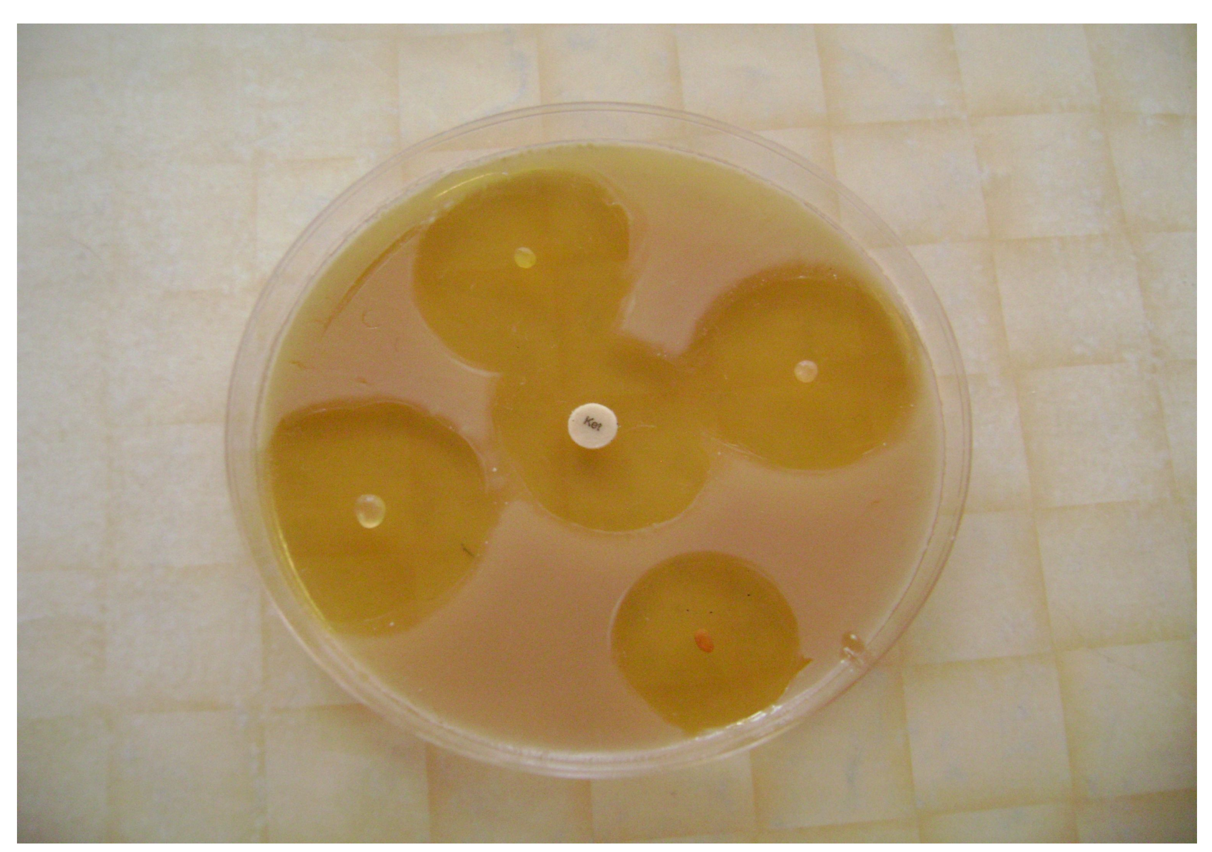


الشكل(42) التحسس الفطري للقرص العياري و لكريات الكيتوكونازول المشبكةHPMC PEI بعد ١٢ساعة من الحضن.

الجدول36: قيم قطر الهالات للتحسس الفطري على المبيضات البيض(ملم) لكريات الكيتوكونازول مع الHPMC وPEI والقرص العياري بعد ٢٤ ساعة من الحضن .

رقم التجربة	كريةالكيتوكونازول HPMC %0.02	كريةالكيتوكونازول 0.01 HPMC %	كرية الكيتوكونازول 0.5 PEI %	كريةالكيتوكونازول %١ PEI	القرص العياري
١	30	32	31	29	29
٢	30	32	31	29	30
٣	30	33	32	28	30
٤	31	32	31	29	30
٥	30	31	31	29	30

٦	31	32	31.5	29	30.5
٧	31	32	32	28	30.5
٨	30	33	31.5	29	30
٩	30	32	31	29	29
المتوسط	30	32	31	29	30

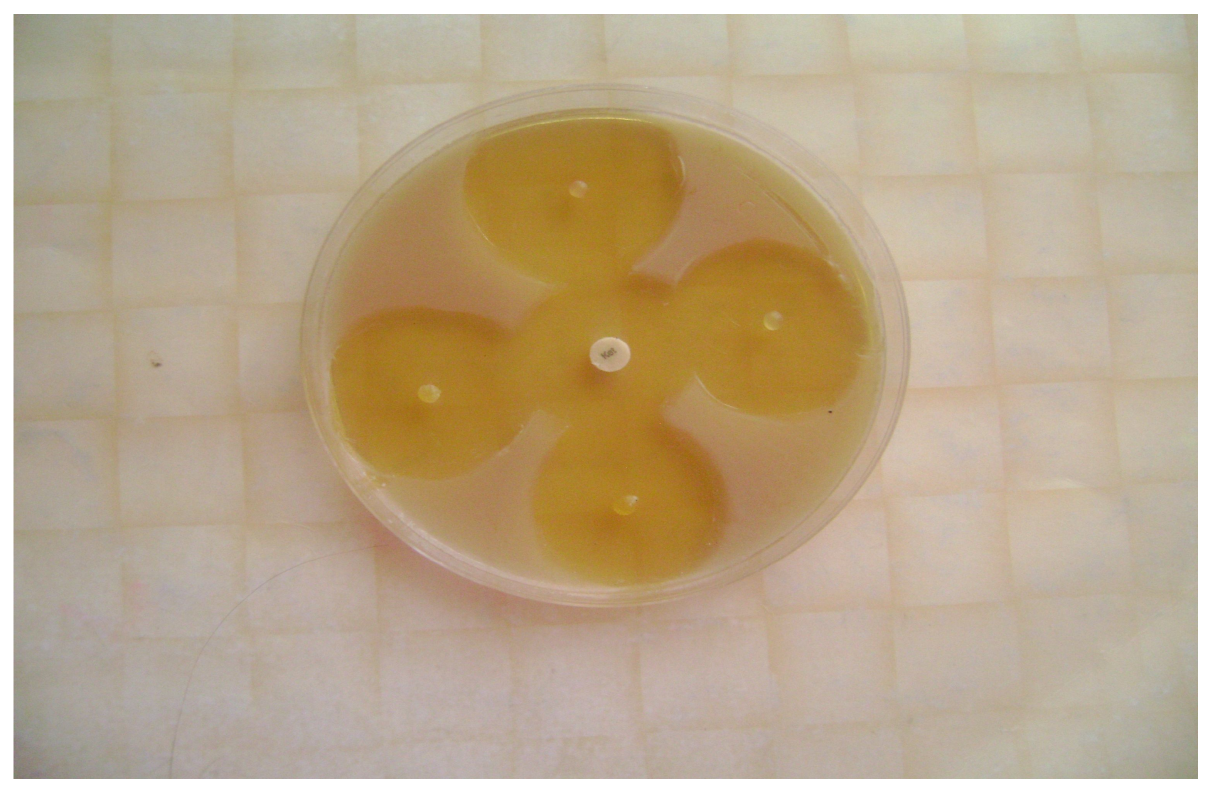


الشكل(٤٣): التحسس الفطري للقرص العياري ولكريات الكيتوكونازل المشبكة بالسيللوز والبولي ايتلين امين بعد ٢٤ ساعة من الحضن.

الجدول37: قيم أقطار الهالات للتحسس الفطري على المبيضات البيض(ملم) لكريات الكيتوكونازول HPMC و PEI والقرص العياري بعد ٣٦ ساعة من الحضن.

رقم التجربة	كريةالكيتوكونازول HPMC % 0.02	كرية الكيتوكونازول 0.01 HPMC %	كرية الكيتوكونازول % 0.5 PEI	كرية الكيتوكونازول %١ PEI	القرص العياري
١	35	37	٣٧	٣٤	35
٢	35	37	٣	٣٤	35

34	٣٤	٣٦	37	36	٣
35	٣٥	٣٧	37	35	٤
33	٣٤	٣٧	36	35	٥
35	٣٣	٣٦	37	36	٦
35	٣٤	٣٦	37	35	٧
34.5	٣٤	٣٧	37	35.5	٨
35	٣٤	٣٦	38	35.5	٩
35	٣٤	٣٦	37	35.5	المتوسط



الشكل(٤٤): التحسس الفطري للقرص العياري ولكريات الكيتوكونازول المشبكةHPMC ,PEI بعد ٣٦ ساعة من الحضن.

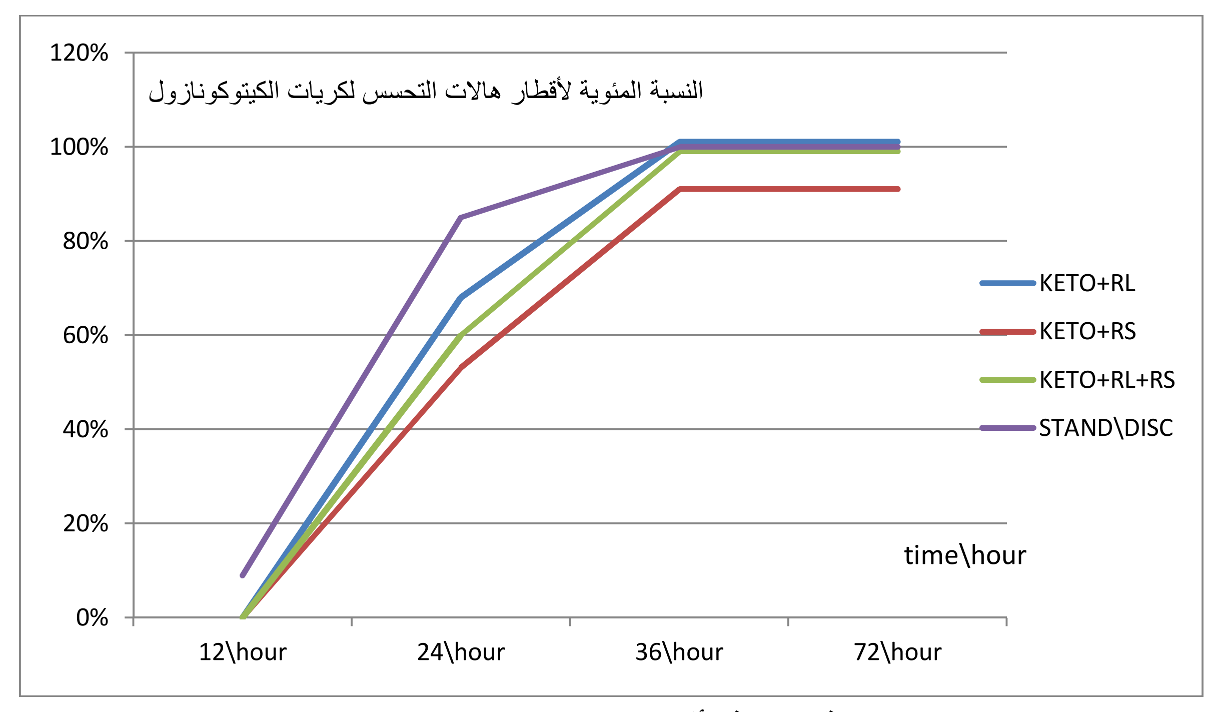
مناقشة نتائج الكيتوكونازول على المزارع الفطرية:

الجدول٣٨: تغيرات النسبة المئوية في أقطار الهالات لكريات الكيتوكونازول المشبكة بالايدراجيت بالنسبة للقرص العياري بدلالة مدة الحضن.

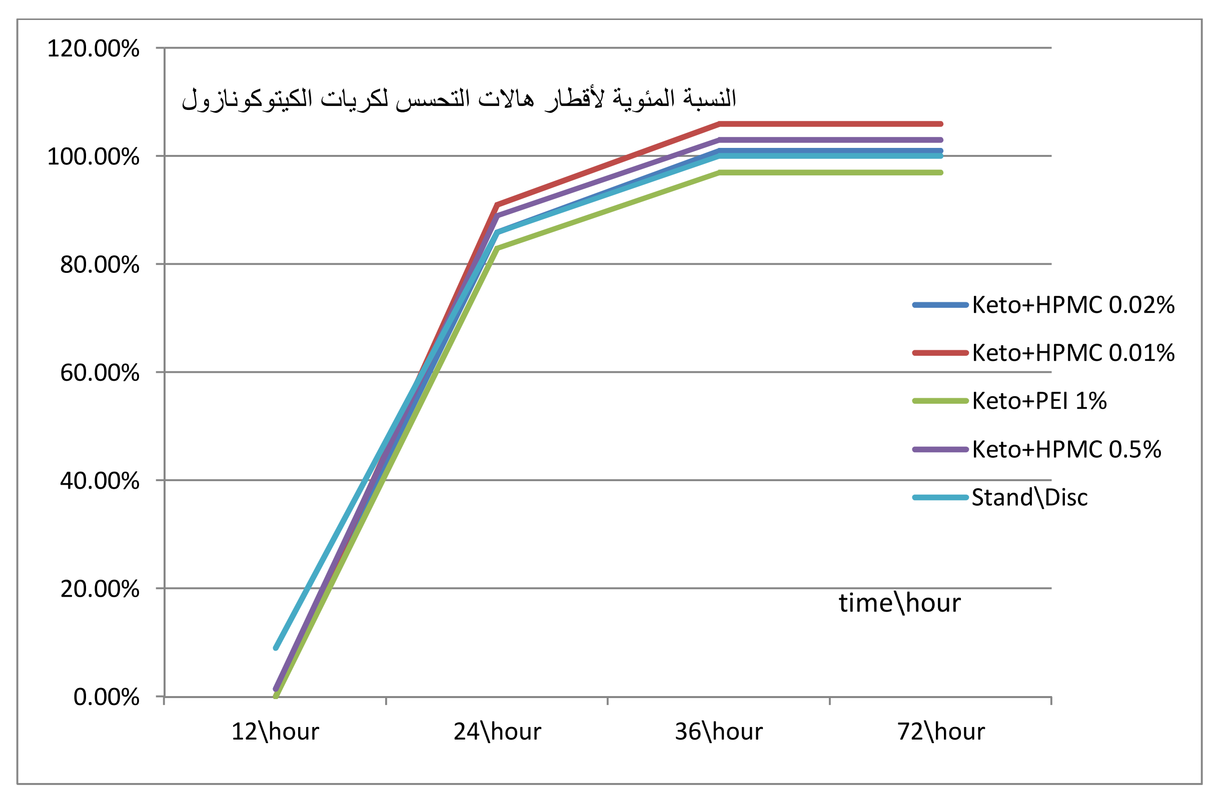
Stander\Disc	Keto+RL+RS	Keto+RS	Keto+RL	Time\hour
%٩	%0	%0	%0	12\hour
%٨٥	%٦٠	%٥٣	%٦٨	24\hour
%100	%٩٩	%91	%101	36\hour
%100	%٩٩	%91	%101	72\hour

الجدول٣٩: تغيرات النسبة المئوية في أقطار الهالات لكريات الكيتوكونازول المشبكة HPMC,PEIبالنسبة للقرص العياري بدلالة مدة الحضن.

Stand\disc	Keto+PEI %1	Keto+PEI %0.5	Keto+HPMC %0.01	Keto+HPMC %0.02	time\hou
%٩	%٠	%1.4	%0	%1.4	12\hour
%٨٦	%٨٣	%89	%91	%86	24\hour
%100	%٩٧	%103	%106	%101	36\hour
%100	%٩٧	%103	%106	%101	72\hour



الشكل (45): تغيرات النسبة المئوية لأقطار هالات التحسس لكريات الكيتوكونازول مع الايدراجيت بالنسبة للقرص العياري بدلالة مدة الحضن.



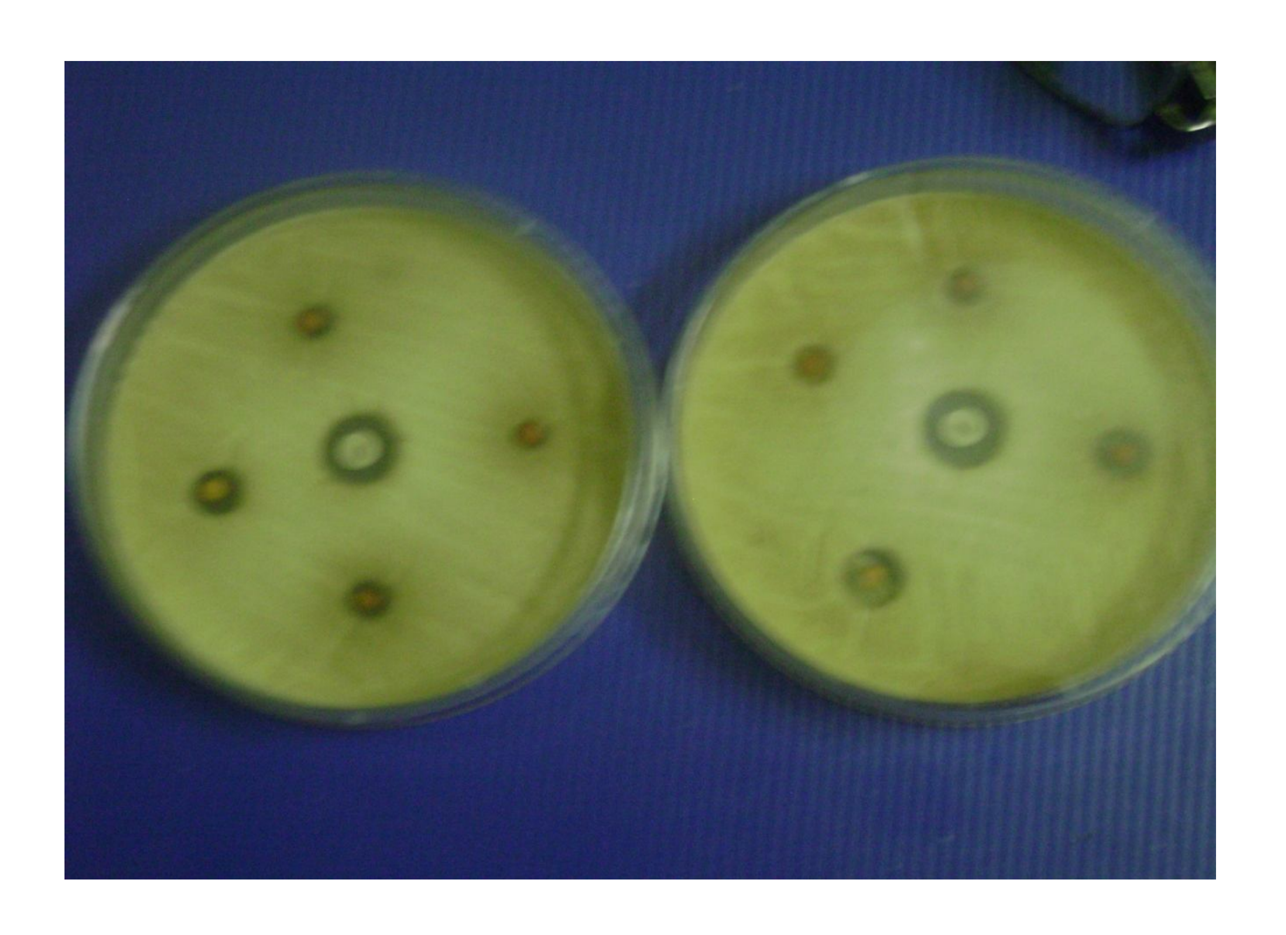
الشكل (46): تغيرات النسبة المئوية لأقطار هالات التحسس لكريات الكيتوكونازول معHPMC,PEI بالنسبة للقرص العياري بدلالة مدة الحضن.

مناقشة الاشكال :

مع الكيتوكونازول كان الفارق الاحصائي كبير بين الكريات المشبكة بالايدراجيت وبين القرص العياري في حين لم يكن هناك فارق يعتد به بين الكريات المشبكة بHPMC,PEI وبين القرص العياري وبشكل أساسي مع التراكيز الأدنى حيث اقتربت كثيراً من تحسس القرص وخاصة بعد٣٦ ساعة من الحضن.وباستمرار الحضن بعد ٧٢ ساعة وجدنا استمرار نمو قطر الهالة لكريةPEI بشكل متزايد وأقل مع كرية HPMC في حين كان هناك تراجع قليل في هالة القرص أماالكرية غير المشبكة فقد استطاعت الاحتفاظ أكثر بالمادة الدوائية وهذا يؤكد قدرة البكتين على إطالة تحرر المادة.

وأخيراً نستنتج أن كريات الكيتوكونازول المشبكة مع الايدراجيت RL قد أعطت أفضل تحسس بالمقارنة مع باقي البلمرات ،كما لوحظ الانتباج في الكريات بعد ٧٢ ساعة ولم يبقى منها بعد اسبوع إلا طبقة من الهلام على سطح المزرعة الفطرية.

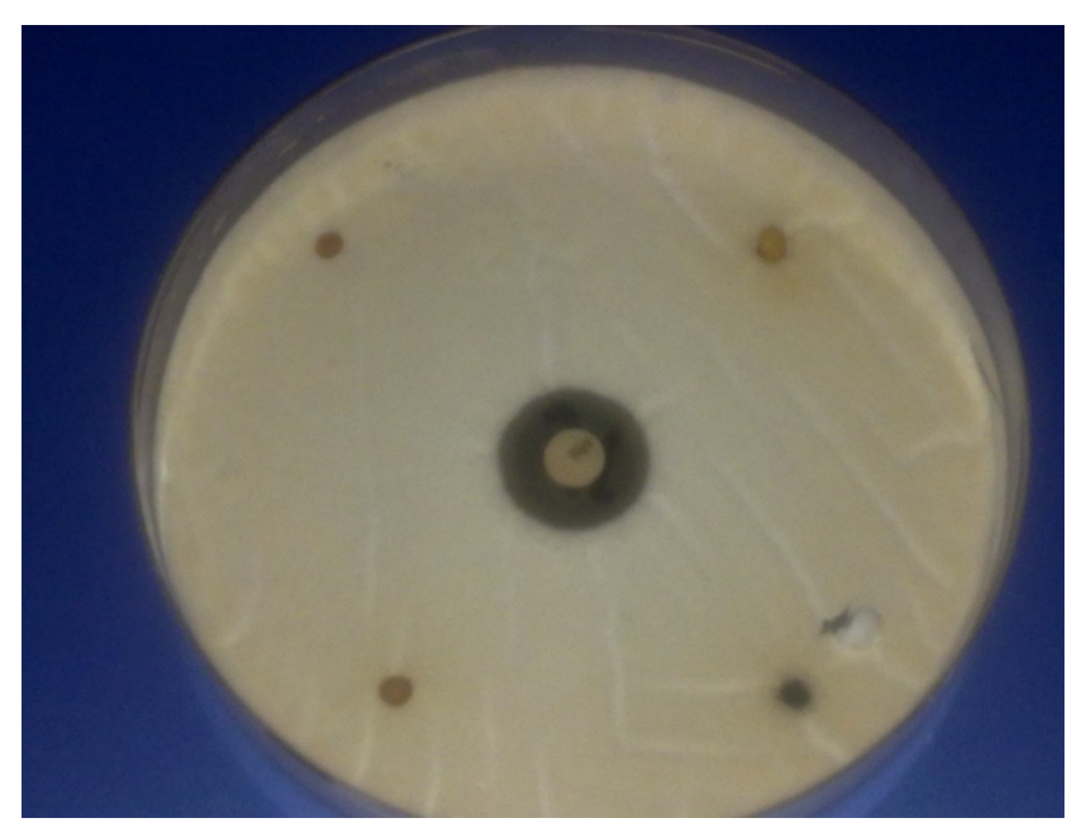
وقد تمت الدراسة على عينات عديدة من المبيضات البيض أخذت من أشخاص مختلفين وفيمايلي الأشكال التالية:



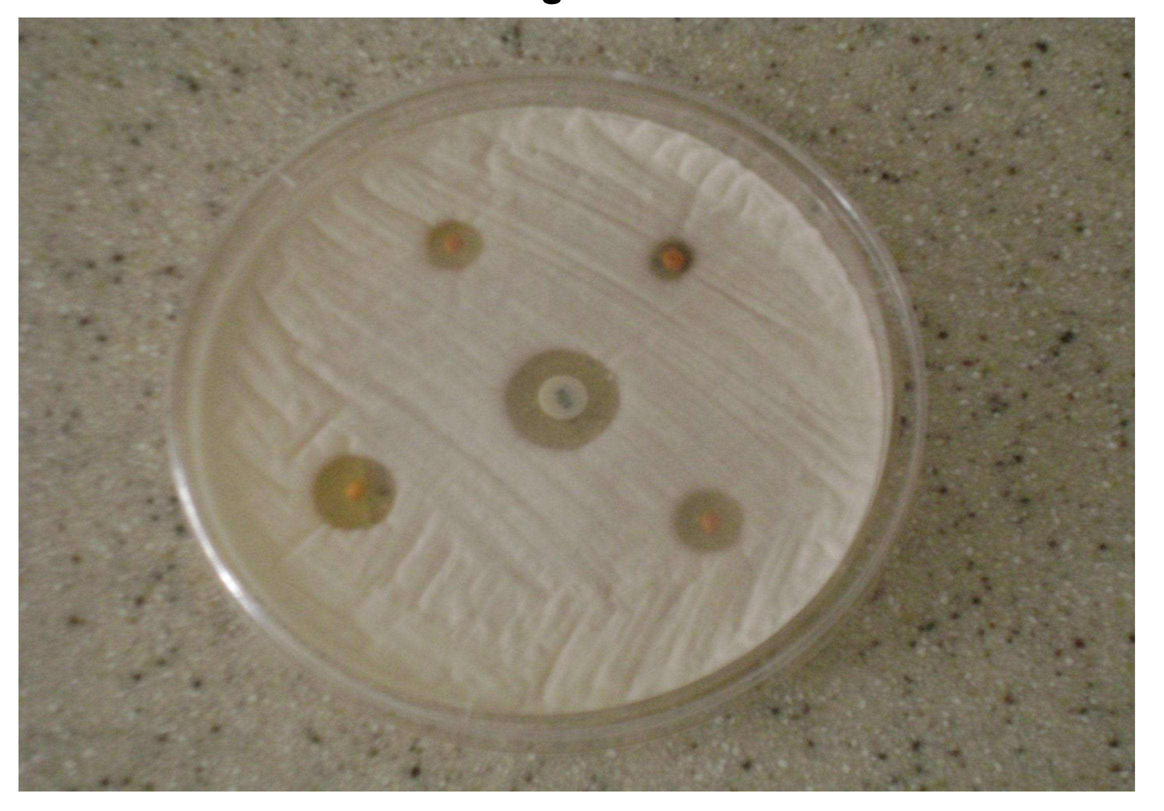
الشكل(47): أقطار هالات التحسس الفطري لكريات الكيتوكونازول المشبكة والقرص العياري بعد ١٦ و٢٤ ساعة من الحضن.



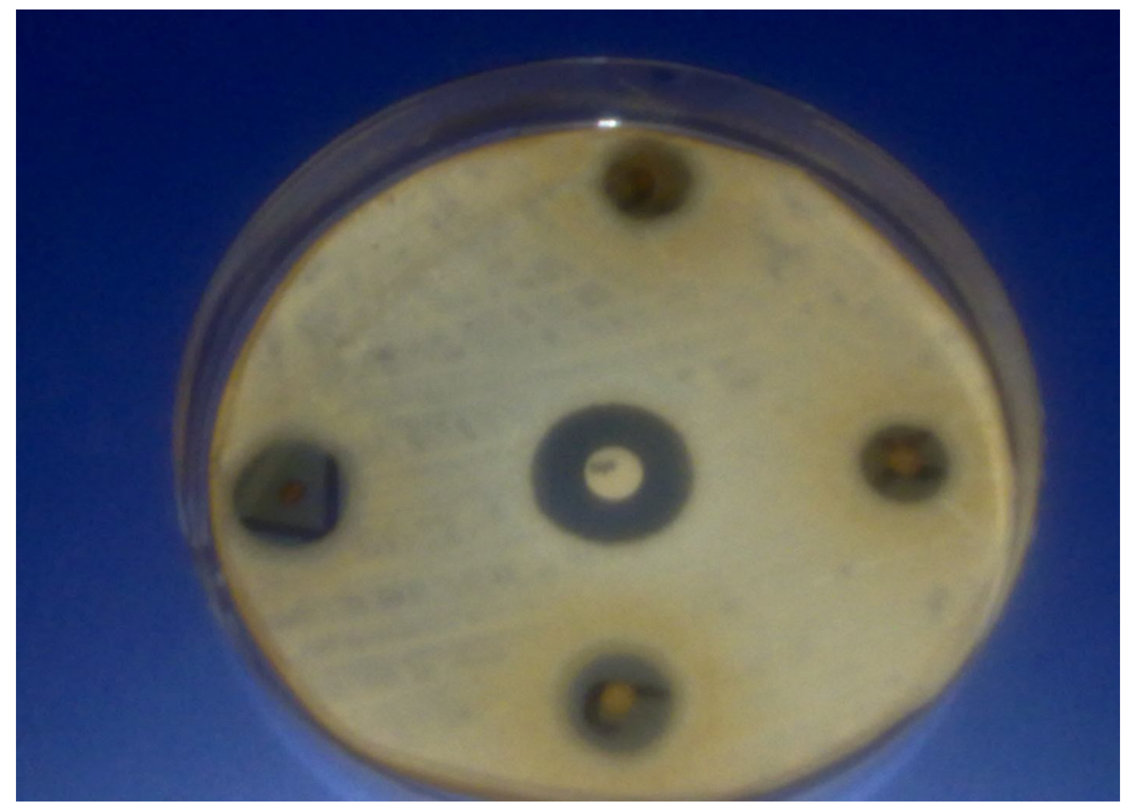
الشكل(48): أقطار هالات التحسس الفطري لكريات الكيتوكونازول المشبكة والقرص العياري بعد٧٢ساعة من الحضن.



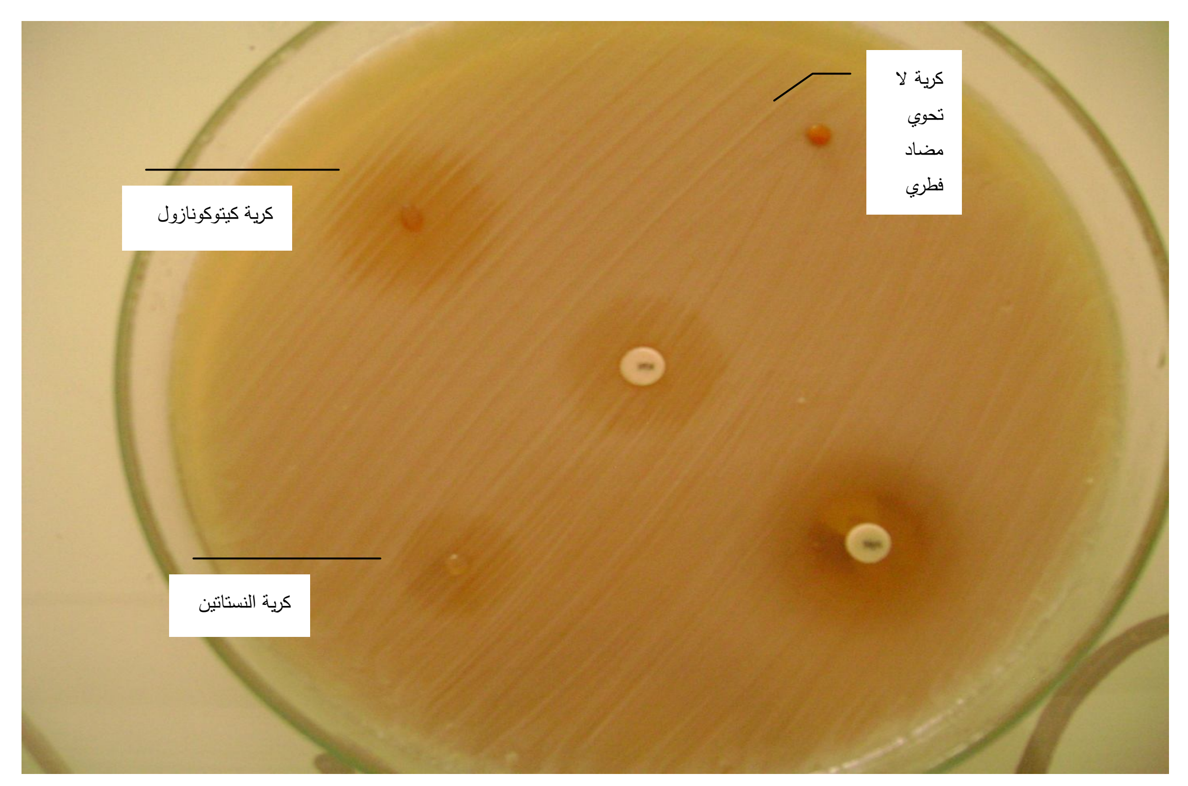
الشكل(٤٧): أقطار هالات التحسس الفطري لكريات النستاتين المشبكة والقرص العياري بعد ١٦ساعة من الحضن.



الشكل(49): أقطار هالات التحسس الفطري لكريات النستاتين المشبكة والقرص العياري بعد ٢٤ ساعة من الحضن.



الشكل(50): أقطار هالات التحسس الفطري اكريات النستاتين المشبكة والقرص العياري بعد ٣٦ ساعة من الحضن.



الشكل(51): مقارنة هالات التحسس الفطري لكريات النستاتين والكيتوكونازول المشبكة والأقراص العيارية لكل من النستاتين والكيتوكونازول بعد ١٦ ساعة من الحضن.

سادساً –الخلاصة:

١ً- بالمقارنة بين اختبارات الانحلالية في الزجاج والتحرر على المزارع الفطرية نجد أن هناك تطابق في النتائج حيث استطاعت البلمرات المستخدمة مع البكتين الاحتفاظ بالمادة المضادة للفطور لزمن أطول بالمقارنة مع الأقراص الجاهزة ذات التحرر السريع ، على المزارع الفطرية، وكلما زادت نسبة البلمر طالت مدة احتجاز الدواء،و أبدى الايدراجيت RL مع البكتين على المزارع الفطرية خاصة ً مع الكيتوكونازول فعالية مميزة جداً في تأخير تحرر المضاد الفطري.

٢ً- كانت قدرة الكيتوكونازول في القضاء على هذا النمط من المبيضات البيض أكثر من النستاتين بمقارنة أقطار هالات عدم النمو حول الأقراص العيارية واثُبت هذا أكثر في الأشكال الأخيرة فقد كان القضاء على المزرعة الفطرية ٨٦% بعد مرور ٣٦ ساعة.

٣ً-إن تشبيك الكيتوكونازول مع كريات البكتين والبلمرات المدروسة بجرعات صغيرة مكن من الحصول على فعالية كبيرة للكيتوكونازول.

٤ً-مع النستاتين يمكن الاستفادة من جميع البلمرات المدروسة ولكن كان أفضلها الايدراجيت RL أما البلمرات HPMC,PEI فيُفضل استخدام التراكيز القليلة منها.

سابعا-التوصيات:

١- استخدام أنواع أخرى من مضادات الفطور الآزولية ومقارنتها مع النتائج لدعم الدراسة.

٢- استخدام صيغة هذه الكريات في تحضير أقراص ورقية تعطي تحررمطو ّل إن أمكن لاستخدامها على المزارع الفطرية.

٣- مشاركة البكتين مع البلمرات المدروسة في الحصول على أشكال صيدلانية ذات تحررمطو ّل وتطبيقها موضعياً بشكل مباشر على الآفة الفطرية .

٤-إن دخولالغلوكان وعديدات السكاكر في تركيب جدار الخلية الفطرية قد يؤدي إلى تحرر سريع وموضعي للدواء خاصة للكيتوكونازول الذي يعد من المركبات الآزولية الفعالة في علاج المبيضات البيض وبذلك يتم التغلب على مشكلة الاستقلاب الكبدي التي قد تكون مسؤولة عن ضعف العلاقة بين الاختبارات في الزجاج والنتائج السريرية.

٤- تطبيق هذه الدراسة في الحيوية ومقارنتها مع الدراسة في الزجاج.

ثامناً -المراجع References

1-Ali Z.M; Farshad F. and Majid Z.
In vitro synergism betweenmiconazole and griseofulvin against candida species.
Pak J Med Sci, 22(4): 454-456, 2006.

2-Peh K.K. and Wong CF.
Polymeric films as vehicles for buccal delivery:swelling, mechanical, and bioadhesive properties.
J PharmPharmaceut Sci, 2: 53-61, 1999.

3-Khanna R; Agarwal SP. and Ahuja A.
Mucoadhesive buccal drugdelivery: a potential alternative to conventional therapy.
Ind J Pharm Sci, 60: 1-11, 1998.

4-Martindale.
Thirty-fourth edition, The Complete Drug Reference.
Edited by-Sean C, Sweetman. Pharmaceutical press London, 332, 2005.

5-Physician's Desk Reference
56 edition, published by Medical Economics Company.
Inc at Montvale, 2639, 2002.

6-Li H; Luo R. and Lam K.Y.
Modeling of environmentally sensitive hydrogels for drug delivery: An overview and recent developments.

Front. Drug Des. Discov, 2: 295-331, 2006.
7-Van Tomme S.R; Storm G. and Hennink W.E.
In situ gelling hydrogels for pharmaceutical andbiomedical applications.
Int. J. Pharm, 355: 1-18, 2008.
8-Barbucci R.
Hydrogels: Biological properties and applications.
Springer, Milan, 2009.
9-Lin C.C. and Metters A.T.
Hydrogels in controlled release formulations: Network design and mathematical modeling.
Adv. Drug Deliv. Rev, 58: 1379-1408, 2006.
10-Bajpai A.K. *et al.*
Responsive polymers in cogntrolled drug delivery.
Progr. Polym. Sci, 33:1088-1118, 2008.
11-Costa P. and Sousa Lobo J.M.
Modeling and comparison of dissolution profiles.
Eur. J. Pharm. Sci; 13: 123-133, 2001.
12-Zarzycki R; Rogacki G. and Modrzejewska Z.
Modeling of drug release from thermosensitive chitosanhydrogels.
J. Control Release, in press.
13-Gopferich A.
Polymer degradation and erosion: Mechanisms and applications.
Eur J Pharm Biopharm, 42: 1-11, 1996.
14-Grassi M. and Grassi G.
Mathematical modelling and controlled drug delivery: Matrix systems.
Curr. Drug Deliv, 2: 97-116, 2005.
15-Berger J. *et al.*
Structure and interactions in covalently and ionically crosslinked chitosan hydrogels forbiomedical applications.
Eur J Pharm Biopharm, 57: 19-34, 2004.
16- Roy1 S; Pal K; Anis A; Pramanik K. and Prabhakar B.
Polymers in Mucoadhesive Drug Delivery System: A Brief Note
17-Sinha V.R. and Kumria R.
Microbially triggered drugdelivery to the colon.
Eur J Pharm Sci, 18: 3-18, 2003.
18-Chourasia M.K. and Jain S.K.
Polysaccharides forcolon targeted drug delivery.
Drug Deliv, 11: 129-148, 2004.
19-Liu L; Fishman M.L; Kost J. and Hicks K.B.
Pectinbased systems for colon specific drug delivery via oral route.
Biomaterials, 24: 3333-3343, 2003.
20-Chourasia M.K. and Jain S.K.
Pharmaceuticalapproaches to colon targeted drug delivery systems.
J Pharm Pharm Sci, 6: 33-66, 2003.

21-Yang L; Chu J.S; Fix J.A.
Colon-specific drug delivery: new approaches and in vitro/in vivo evaluation.
Int J Pharm, 235:1-15, 2002.
22-Lamprecht A; Ubrich N; Yamamoto H; Scaffer U; Takeuchi H; Maincent P; Kawashima Y.and Lehr C-M.
Biodegradable nanoparticles fortargeted drug delivery in treatment of inflammatory bowel disease.
J P E T, 299: 775-781, 2001.
23-Park CR. and Munday DL.
Evaluation of selected polysaccharide excipients in bucco-adhesive tablets for sustained release of nicotine.
Drug Develop Ind Pharm, 30: 609-17, 2004.
24-Vyas SP. and Khar RK.
Controlled Drug Delivery: Concepts and Advances.
I^st ed. vallabh prakashan, 156-189, 2002.
25-Shargel L. and Yu ABC.
Modified release drug products. In: Applied Biopharmaceutics and Pharmacokinetics.
4^th ed. McGraw Hill: 169-171, 1999.
26-Ratner BD. and Kwok C.
Characterization of delivery systems, surface analysis and controlled release systems.
In: Encyclopaedia of Controlled Drug Delivery, Vol-I. Published by John Wiley & sons, 349-362, 1999.
27-Nandita GD. and Sudip KD.
Controlled-release of oral dosage forms, Formulation, Fill and Finish: 10-16, 2003.
28-Martini L; Close M. and Gravell K.
Use of a hydrophobic matrix for the sustained release of a highly water soluble drug.
Drug Dev Ind Pharm, 26(1): 79-83, 2000.
29-Borguist P; Korner A. and Larsson A.
A model for the drug release from a polymeric matrix tablets-effect of swelling and dissolution.
J Controlled Release, 113: 216-225, 2006.
30-Gren T; Bjerre C. and Camber O.
In vitro drug release from porous cellulose matrices.
Int J Pharm, 141: 53-62, 1996.
31-Munday DC. and Cox PJ.
Compressed xanthan and karaya gum matrices: hydration, erosion and drug release mechanisms.
Int J Pharm, 203: 179-192, 2000.
32-Reja M; Quadir MA. and Haider SS.
Comparative evaluation of plastic, hydrophobic and hydrophilic polymers as matrices for controlled-release drug delivery.
J Pharm Sci, 692: 274-291, 2003.
33-Siepmann J. and Peppas NA.

HPMC matrices for controlled drug delivery: new model combining diffusion, swelling and dissolution mechanisms and predicting the release kinetics.
Pharm Research, 16: 1748-1756, 2000.
34-Horvath S; Julien JS. and Lapeyre F.
Influence of drug solubility in the formulation of hydrophilic matrices.
Drug Dev Ind Pharm, 15(14-16): 2197-2212, 1989.
35-Renolds TD. and Tajeer J.
Polymer erosion and drug release characterization of HPMC matrices.
Pharm Research, 11: 1115-1119, 1991.
36-Cheong LWS; Hang PWS. and Wong LF.
Relationship between polymer viscosity and drug release from a matrix system.
Pharm Research, 9(11): 1510-1514, 1992.
37-Bonferoni MC; Caramella C. and Sangalli ME.
Rheological behaviour of hydrophilic polymers and drug release from erodible matrices.
J Controlled Release, 18: 205-212, 1992.
38-Hogan JE.
Hydroxypropyl methylcellulose sustained release technology.
Drug Dev Ind Pharm, 15(6-7): 975-999, 1989.
39-Van der Horst CM; Saag MS; Cloud GA. *et al.*
Treatment of cryptococcalmeningitis associated with the acquired immunodeficiency syndrome.
N Engl J Med, 337: 15–21, 1997.
40-Grant SM. and Clissold SP.
Fluconazole: a review of its pharmacodynamic andpharmacokinetic properties, and therapeutic potential in superficial and systemic mycoses.
Drugs, 39: 877-916, 1990.
41-Goa KL. and Barradell LB.
Fluconazole: an update of its pharmacodynamic andpharmacokinetic properties and therapeutic use in major superficial andsystemic mycoses in immunocompromised patients.
Drugs, 50: 658-90, 1990.
42-Grant SM. and Clissold SP.
Itraconazole: a review of its pharmacodynamic andpharmacokinetic properties, and therapeutic use in superficial and systemicmycoses.
Drugs, 37: 310-44, 1989.
43-Albengres E; Louet H. and Tillement JP.
Drug interactions of systemic antifungalagents.
Drug Safety, 18: 83–97, 1998.
44-National Committee for Clinical Laboratory Standards.
Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of yeasts; approved standard. document M27-A.Wayne, PA: National Committee for Clinical Laboratory Standards, 1997.
45-Rex JH; Pfaller MA. and Galgiani JN.

Subcommittee on Antifungal Susceptibility Testing of the National Committee for Clinical Laboratory Standards. Development of intrepretative breakpoints for antifungal susceptibility testing: conceptual framework and analysis of in vitro–in vivo correlation data for fluconazole, itraconazole, and Candida infections.
Clin Infect Dis, 24: 235-47, 1997.
46-Hoesley C. and Dismukes WE.
Overview of oral azole drugs as systemic antifungal therapy.
Semin Resp Crit Care Med, 18: 301-9, 1997.
47-Hoesley C. and Dismukes WE.
Overview of oral azole drugs as systemic antifungal therapy.
Semin Resp Crit Care Med, 18: 301-9, 1997.
48-Becker J.M; Kauffman S.J; Hauser M; Huang L; Lin M; Sillaots S; Jiang B; Xu D. and Roemer T.
Pathway analysis of Candida albicans survival and virulence determinants in a murine infection model.
Proc. Natl. Acad. Sci. USA 107: 22044-22049, 2010.
49-Martel C.M; Parker J.E; Bader O; Weig M; Gross U; Warrilow A.G.S; Rolley N; Kelly D.E. and Kelly S.L.
Identification and Characterization of Four Azole-Resistant erg3 Mutants of Candida albicans. Antimicrob.
Agents Chemother. 54: 4527-4533, 2010.
50-Martel C.M; Parker J.E; Bader O; Weig M; Gross U; Warrilow A.G.S; Kelly D.E. and Kelly S.L.
A Clinical Isolate of Candida albicans with Mutations in ERG11 (Encoding Sterol 14{alpha}-Demethylase) and ERG5 (Encoding C22 Desaturase) Is Cross Resistant to Azoles and Amphotericin B. Antimicrob.
Agents Chemother. 54: 3578-3583, 2010.
51-Cowen L.E. and Steinbach W.J.
Stress, Drugs, and Evolution: the Role of Cellular Signaling in Fungal Drug *Resistance.*
Eukaryot Cell 7: 747-764, 2008.
52-Cheng S; Clancy C.J; Nguyen K.T; Clapp W. and Nguyen M.H.
A Candida albicans Petite Mutant Strain with Uncoupled Oxidative Phosphorylation Overexpresses MDR1 and Has Diminished Susceptibility to Fluconazole and Voriconazole.
Antimicrob. *Agents Chemother*. 51: 1855-1858, 2007.
53-Jones JM.
Laboratory diagnosis of invasive candidiasis.
Clin Microbiol Rev, 3: 32-45, 1990.
54-Naeger-Murphy N. and Pile JC.
Clinical Indications for Newer Antifungal Agents.
J Hosp Med, 4(2): 102, 2009.
55-Zumbuehl A; Ferreira L; Kuhn D; Astashkina A; Long L. and Yeo Y.
Antifungal hydrogels.
P Natl Acad Sci USA, 104(32): 12994-12998, 2007.

56-Pappas PG; Kauffman CA; Andes D; Benjamin DK; Calandra TF. and Edwards JE.
Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America.
Clin Infect Dis, 48(5): 503-535, 2009.
57-Shkurupy VA; Selyatitskaya VG; Tsyrendorzhiev DD; Pal'chikova NA; Kurilin VV. and Travin MA.
Effects of modified amphotericin in experimental systemic candidiasis.
Bull Exp Biol Med, 143(4): 392-394, 2007.
58-Kauffman CA.
New antifungal agents.
Semin Respir Crit Care Med, 25: 233-239, 2004.
59-Sheehan DJ; Hitchcock CA. and Sibley CM.
Current and emerging azole antifungal agents.
Clin Microbiol Rev, 12: 40-79, 1999.
60-Baddey JW. and Pappas PG.
Antifungal combination therapy.
Drugs, 65: 1461-1480, 2005.
61-Meletiadis J; Petraitis V. and Petraitiene R.
Triazole-polyene antagonism in experimental invasive pulmonary aspergillosis: in vitro and in vivo correlation.
J Infect Dis, 194: 1008-1018, 2006.
62-Baillie GS. and Doublas LJ.
Matrix polymers of Candida biofilms and their possible role in biofilm resistance to antifungal agents.
Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 46: 397–403, 2000.
63-Hooshdaran M Z. *et al.*
Proteomic analysis of azole resistance in Candida albicans clinical isolates.
Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 48(7): 2733–2735, 2004.
64-DiGirolamo JA; Li X-C; Jacob MR; Clark AM. and Ferreira D.
Reversal of fluconazole resistance by sulfated sterols from the marine sponge, Topsentia sp.
Journal of Natural Products, 72: 1524-1528, 2009.
65-Kwong A.K; Chore S; Sum A.M. and Sefton M.V.
J. Controlled Release, 4: 47-62, 10986.
66-Kassab R; Parrot-Lopez H; Fessi H; Menaucourt J; Bonaly R; Coulon J. and Bioorg.
Med. Chem, 10: 1767-1775, 2002.
67-Sinko P.J.
Micromeritics, in: Martin's Physical Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, 5th ed; Lippincott Williams & Wilkins: 533–560. Indian edition, 2006.
68- Yadav V.B. and Yadav A.V.
Effect of Different Stabilizers and Polymers on Spherical Agglomerates of Gresiofulvine by Emulsion Solvent Diffusion (ESD) System.
International Journal of PharmTech Research, 1(2): 149-150, 2009.

69-Jung-Hwan Park, Mark G. Allen and Mark R. Prausnitz
Polymer Microneedles for Controlled-Release Drug Delivery.
70-Bazigha K. Abdul Rasool, Eman F. Abu-Gharbieh, Renata A. Awni and Alaa A. Abdul Rasool.
In Vitro Release Study of Nystatin from Chitosan Buccal Gel
Jordan Journal of Pharmaceutical Sciences, 3, 1, 2010
71-Quiñones D. et al.
Formulation and characterization of nystatin gel.
PRHSJ, 27(1), 2008.
72-Sangay BDJ; Amol P; Krishna P. and Vinod M.
Formulation development and evaluation of fluconazole gel in various polymer bases.
Asian J of Pharmaceutics, 1(1): 63-68, 2007.
73-Van Doorne H. and Bosch EH.
Stability and in vitro activity of nystatin and its c-cyclodextrin complex against candida albicans.
Int J Pharm, 73(43): 49, 1991.
74-Hamilton-Miller JMT.
The effect of pH and temperature on the stability and bioactivity of nystatin and amphotericin B.
J Pharm Pharmac, 25: 401-407, 1973.
75-Pelin A; Arzu S. and Serhat Ü.
Chitosan delivery systems for the treatment of oral mucositis: in vitro and in vivo studies.
J Cont Rel, 98(2): 269-279, 2004.
76-Pittet D; Monod M; Suter P.M; Frenk E. and Auckenthaler R.
Candida colonisation and subsequent infections in critically ill surgical patients.
Ann. Surg; 220: 751-758, 1994.
77- Somani VG; Shahi SR; Udavant YK; Atram SC; Satpute R. and Shinde NM.
Floating pulsatile drug delivery system based on hollow calcium pectinate beads. DOI: 10.4103/0973-8398.55049, 2008.
78-Coviello T; Alhaique F; Dorigo A; Matricardi P. and Grassi M.
Two galactomannans and scleroglucan as matrices for drug delivery: Preparation and release studies.
Eur. J. Pharm Biopharm, 66: 200-209, 2007.
79-Picker K.M.
Matrix tablets of carrageenans. I. A compaction study.
Drug Dev. Ind. Pharm, 25: 329-337, 1991.
80-Gupta V.K; Hariharan M; Wheatley T.A. and Price J.C.
Controlled-release tablets from carrageenans: effect of formulation, storage and dissolution factors.
Eur. J. Pharm. Biopharm, 51: 241-248, 2001.
81-Mohamadnia Z; Zohuriaan-Mehr M.J; Kabiri K; Jamshidi A. and Mobedi H.
Ionically crosslinked carrageenan-alginate hydrogel beads.
J. Biomater. Sci. Polymer Edn, 19: 47-59, 2008.

82-Kulkarni G.T; Gowthamarajan K; Dhobe R.R; Yohanan F. and Suresh B.
Development of controlled release spheriods usingnatural polysaccharide as release modifier.
Drug Deliv, 12: 201-206, 2005.
83-Nishi K.K; Antony M; Mohanan P.V; Anilkumar T.V; Loiseau P.M. and Jayakrishman A.
Amphotericin B-Gum arabic conjugates: synthesis, toxicity, bioavailability, and activities against
Leishmania and fungi. Pharm. Res, 24: 971-980, 2007.
84-Singh B; Chauhan N. and Kumar S.
Radiation crosslinked psyllium and polyacrylic acid based hydrogels for use in colon specific drug delivery.
Carbohydr. Polym, 73: 446-455, 2008.
85-Brouillet F; Bataille B. and Cartilier L.
High-amylose sodium carboxymethyl starch matrices for oral, sustained drug release: Formulation aspects and in vitro drug release evaluation.
Int. J. Pharm, 356: 52-60, 2008.
86-Alffenaar JW; Wessels AM; van Hateren K; Greijdanus B; Kosterink JG. and Uges DR.
Method for therapeutic drug monitoring of azole antifungal drugs in human serum using LC/MS/MS.
J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci. 1;878(1): 39-44, 2010
87-Billaud EM; Guillemain R; Berge M; Amrein C; Lefeuvre S; Louët AL; Boussaud V. and Chevalier P.
Pharmacological considerations for azole antifungal drug management in cystic fibrosis lung transplant patients.
Med Mycol. Nov; 48 (1): S52-9, 2010.
88-Yu DT; Peterson JF; Seger DL; Gerth WC. and Bates DW.
Frequency of potential azole drug-drug interactions and consequences of potential fluconazole drug interactions.
Pharmacoepidemiol Drug Saf; 14: 755-767, 2005.
89-Kwon DS. and Mylonakis E.
Posaconazole: a new broad-spectrum antifungal agent.
Exp Opin Pharmacother; 8: 1167-78, 2007.
90-Maertens JA.
History of the development of azole derivatives.
Clin Microbiol Infect; 10: 1-10, 2004.
91-Saad AH; De Pestel DD. and Carver PL.
Factors influencing the magnitude and clinical significance of drug interactions between azole antifungals and select immunosuppressants.
Pharmacotherapy; 26: 1730-44, 2006.
92-Gubbins PO. and Amsden JR.
Drug-drug interactions of antifungal agents and implications for patient care.
Exp Opin Pharmacother; 6, 2231-43, 2005.

93-Dodds Ashley ES; Lewis R; Lewis JS; Martin C. and Andes D.
Pharmacology of systemic antifungal agents.
Clin Infect Dis; 43: S28-39, 2006.
94-Herbrecht R.
Voriconazole: therapeutic review of a new azole antifungal.
Exp Rev Anti Infect Ther; 2: 485-97, 2004.
95-Back DJ. and Tjia JF.
Comparative effects of the antimycotic drugs ketoconazole, fluconazole, itraconazole and terbinafine on the metabolism of cyclosporin by human liver microsomes.
Br J Clin Pharmacol; 32: 624-6, 1991.
96-Karasulu H.Y; Taneri F; Sanal E; G¨uneri T. and Ertan G.
Sustained release bioadhesive effervescent ketoconazole microcapsules tabletted for vaginal delivery.
J. Microencapsul, 19: 357-362, 2002.
97-Karasulu H.Y; Hilmio glu S; Metin D.Y. and G¨uneri T.
Efficacy of a new ketoconazole bioadhesive vaginal tablet on Candida albicans.
Il Farmaco, 59: 163–167, 2004.
98-Bodea A. and Leucuta S.E.
Optimization of propranolol hydrochloride sustained release pellets using a factorial design.
International Journal of Pharmaceutics: 49-57; 1997.
99-Sriamornsak P.
Investigation of pectin as a carrier for oral delivery of proteins using calcium pectinate gel beads. author: Professor David Jones.
JInt. J. Pharm; 169: 213-220, 1998.
100- كتاب علم الطفيليات الاستاذ الدكتور إميل شاهين منشورات جامعة دمشق
101-Van Der Horst CM; Saag MS. and Cloud GA. *et al.*
Treatment of crypotoccal meningitis associated with the acquired immundoficiency syndrome.
N Eng1 J Med, 337: 15-21, 1997..
104 - Sampath Kumar K.P Debjit Bhowmik، Chiranjib, Margret ،Chandira and Tripathi K.K.
Innovations in Sustained Release Drug Delivery System and ItsMarketOppotunities
Journal of Chemical and Pharmaceutical Research،2(1):349-360,2010
105-Sunil Kamboj,GuptaG.D,JagmohanOberoy.
Matrix Tablet:An Important Tool for Oral Controlled-Release Dosage Forms.
Average:V.7,2009.
106-John Thorne Crissey ,Heidi Leng and Lawrence Charles Parish.
Manual of MEDICAL MYCOLOGY.
P:13-18,1995.
١٠٧–Polysaccharieds power point

108-Loyd V.Allen,Jr NicholasG. Popovich Howard C.Ansel
Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems

109-Evonik-Industries
Envonik RohmGmbH
PharmaPolymers Kirschanallee-www.envonik.com
110-Casanova Roman G,Narcio Reyes LE, Ortiz Ibarra FJ,Beltran Zuniga M ,Castelazo Morales E.
Usefulness of fresh wet mount examination in thediagnosis of vaginal candidiasis
Ginecol Obstet Mex, 65:87-91.1997 Mar
111-Suchet.J.H.,L'infection en gynecologie.1992,pp:10-56.
112dubertre.L.,Aractingi.S.,Bachelez.H.,Bodemer.C.,Chowsidow.O.,Cribier.B.,joly.B.;Thérapeutique dermatologique.2001,pp:105-108